

# Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2023

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA  
GÖTALANDSREGIONEN  
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

### *Omslagsbild*

Hilma af Klint (1862 – 1944), De tio största, nr 1, Barnåldern, grupp IV, 1907.

© Stiftelsen Hilma af Klints Verk. Återgiven med tillstånd från Hilma af Klints Stiftelse.

Foto: Moderna Museet.

Hilma af Klint var konstnär, teosof och pionjär inom det abstrakta måleriet. Hon uppmärksammades och fick erkännande långt efter sin död. Hennes målningar anses visualisera komplexa filosofiska idéer och andliga begrepp.

Utställningarna Hilma af Klint: Paintings for the Future på Solomon R. Guggenheim Museum, New York, 2018 – 2019, Hilma af Klint – Konstnär, forskare, medium på Moderna Museet, Malmö, 2020 – 2021, och Hilma af Klint: De tio största på Moderna Museet, Stockholm, 2022 – 2023, har varit viktiga för att göra hennes måleri allmänt känt.

*Göran Wennergren*

## Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2023

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

Drottning Silvias barnsjukhus samt Kvinnosjukvård (Obstetrik, gynekologi och reproduktion) bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Sedan ett par decennier redovisar Område 1 och Sektionen för kvinnors och barns hälsa (som en del av Institutionen för Kliniska Vetenskaper vid Göteborgs Universitet) årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild katalog eller forskningsboks slut som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2023. Syftet med forskningsboks slutet är att samla information om forskningsprojekt som bedrivs så att alla som arbetar vid sjukhuset, Västra Götalandsregionen och vid Sahlgrenska akademien, men också forskare vid övriga universitetssjukhus liksom en större allmänhet, lätt kan få en bild av pågående forskning. Det är angeläget att tillvarata och engagera alla yrkeskategorier av medarbetare i sjukvården som önskar vara involverade i forskning, utveckling och implementeringsarbete. Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag med internationell klass. Området bedriver stora prövningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan växer det kliniska prövningscentrum som sedan ett decennium bistår med infrastruktur för prövningar. Vi har flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och bistår vid öppna jämförelser. Området fortsätter ha utmaningar vad gäller resursutnyttjande, vilket sätter på prov både vård och kvalitetssäkring. Infektionsutbrott leder alltid till enorma påfrestningar, men även vardagliga bestyr såsom bemanningssvårigheter, ökande födslotal, nationella prioriteringsarbetet, omflyttning av öppenvården närmare hemmet, snabbare hemgång och mer egenvård - allt detta utmanar gamla hjulspår. Detta kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vetenskapligt grundad kunskap behöver komma till patientnytta och på ett mer målmedvetet sätt integreras i vårdvardagen för att bidra till framtagande av evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning  
Silvias barnsjukhus



Kate Abrahamsson  
Områdeschef

Institutionen för Kliniska  
Vetenskaper



Jovanna Dahlgren  
Prefekt

I samarbete med professor Göran Wennergren.

# Klinisk forskning 2023, Innehåll

## Innehåll

Disputerade och nya docenter 2023	13
Disputerade 2023	13
NyA Docenter 2023	14

## AnOplva neonatal barn

### *Albert Gyllencreutz Castellheim*

1.1 Akut njursvikt och andra organskador i samband med öppen hjärtkirurgi hos spädbarn med medfödda hjärtfel	15
1.2 Barnhjärtstopp utanför och inom sjukhus	16
1.3 Riskfaktorer för ogynnsamma utfall hos barn med Fallots tetrad; ett svenskt registerepidemiologiskt projekt	17

### *Anders Elfvin*

Neonatal sepsis och nekrotiserande enterokolit – från tidig inflammation och dysbios till tarmsvikt och osteopeni	19
1. Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants (N-forte): a randomized controlled trial.	19
2. PEPS trial: Probiotikatillskott till extremt förtidigt födda barn i Skandinavien: En dubbelblindad randomiserad kontroll multicenterstudie för att minska risken för nekrotiserande enterokolit och dödlighet.	19
3. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn.	20
4. 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.	20
5. Studera andelen nyfödda barn födda i Sverige som behandlats med antibiotika och vad som karakteriserar dem under de första levnadsdagarna.	20
6. Surfaktantadministrering genom larynxmask i luftvägarna till för tidigt födda barn med respiratory distress syndrome (IRDS) - utvärdera effektiviteten och säkerheten av en ny teknik i Sverige och Vietnam.	20

## Barncancercentrum

### *Jonas Abrahamsson*

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatikaterapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	23
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn	25

### *Martin Dalin*

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	27
---	----

### *Jenny Kindblom*

Epidemiologiska studier av BMI under uppväxten och risken för sjukdomar och död i vuxen ålder	29
---	----

### *Magnus Sabel*

1. Epidemiology, molecular subclassification and long-term outcome for children with CNS tumors	31
---	----



2. Kliniska behandlingsstudier för förbättrad behandling av medulloblastom	31
<b>Barnhjärtcentrum</b>	
<i>Ewa-Lena Bratt</i>	
STEPSTONES	33
1. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel	33
2. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel långtidsuppföljning	33
3. STEPSTONES – Diabetes	34
4. STEPSTONES – Implementering	34
5. DIGI-Stepstones	34
6. ADOLE7C-projektet	34
Empowering Families: Pediatric basic life-support training for families to children with heart disease and increased risk of out-of-hospital cardiac arrest	35
<i>Frida Dangardt</i>	
Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar	37
<i>Britt-Marie Ekman-Joelsson</i>	
I. Identifiering av riskfaktorer för uppkomst av post-transplantationslymfom (PTLD) efter hjärttransplantation hos barn	41
II. Uppföljning av barn och vuxna födda med ett ovanligt hjärtfel (pulmonalisatresi och intakt kammarseptum – PA-IVS)	42
III. Undersökning av faktorer som påverkar lung-cirkulationen hos barn och ungdomar med endast en fungerande hjärtkammare	42
IV. Utvärdera risk för allvarlig Covid 19 infektion hos patienter opererade för medfött hjärtfel under barn och ungdomsåren	42
<i>Mats Mellander</i>	
1. Screening för livshotande medfödda hjärtfel i Sverige. En nationell retrospektiv kohortstudie	45
2. Perfusionsindex som screeningmetod för livshotande hjärtfel med obstruktion av vänsterkamarutflödet, särskilt coarctatio aortae	45
3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis. En prospektiv observationsstudie med en jämförelsekohort.	46
4. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk duktuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	46
5. Prenatal prediktion av postnatal coarctatio aortae som kräver hjärtkirurgi inom 3 månader efter födseln. En prospektiv nationell studie.	46
6. Trender i den prenatala diagnostiken av hjärtfel i Sverige	47
<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.	49
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	50
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	50
IV. Covid 19 hos barn med medfödda hjärtfel	50
<b>Kirurgi barn</b>	
<i>Kate Abrahamsson</i>	
Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbräck	53

Livskvalitetsstudier hos barn, ungdomar och vuxna med MMC	54
Nationella registerstudier om mortalitet, morbiditet och sjukvårdskonsumtion hos individer med MMC	54
Utveckling av europeiska vård- och behandlingsrekommendationer för konservativ och kirurgisk behandling vid neurogen blåsfunktionsstörning hos barn och ungdomar med MMC	55
Gastroschisis	55
Analys av livskvalité och psykisk hälsa hos barn födda med bukväggsbråck och kopplingen till vårdbehov	56
Inflammatorisk tarmsjukdom	56
 <i>Michaela Dellenmark Blom</i>	
Patient-rapporterade utfall med fokus på symtombörda, Hälsorelaterad livskvalitet och psykisk hälsa vid gastro sällsynta och komplexa barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier	59
 <i>Sofia Sjöström</i>	
I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	63
II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	64
III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling	64
IV. Avföringsvanor och funktionell förstoppning - prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	64
V. Blåsdysfunktion och dyskoordination vid miktions hos för övrigt friska barn – kan EMG-registrering vid flödesmätning förbättra diagnostik och styra behandling	65
 <b>Medicin barn</b>	
 <i>Carina Ankarberg Lindgren</i>	
Könssteroider hos barn – Koppling till födelsevikt, pubertetstart och vuxenlängd	67
I. Utveckling av laboratorieanalyser anpassade för barn	67
II. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider	67
III. Flickor med prematur thelarche	68
IV. Normalisering av pubertet och längdtillväxt hos flickor med Turner syndrom	68
V. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling	69
 <i>Malin Berghammer</i>	
1. Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd	71
2. Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet	71
3. Mentorskap för sjuksköterskor	72
 <i>Per Brandström</i>	
Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	73
 <i>Jovanna Dahlgren</i>	
I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	75
II. Prevention barnfetma (PBF)	76
III. Behandling av barnobesitas	76
IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	76

<i>Olov Ekwall</i>	
Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	81
<i>Anders Fasth</i>	
Barnreumatologi	83
Autoinflammatoriska sjukdomar	84
Primära immunbrister	84
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	84
<i>Gun Forsander</i>	
Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	87
Diabetes Ketoacidosis, DKA	87
SweBoneDiab	88
CHIC-D, Studie på kärhälsa hos barn med Typ1-diabetes	88
Cardiovascular Health in Children with Type 1 Diabetes – early detection, cardiovascular prevention and treatment monitoring	88
NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products	88
SWEET Study	88
ASSET (AI for Sustainable Prevention of Autoimmunity in the Society)	89
<i>Margaretha Jenholt Nolbris</i>	
Stödj barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	91
<i>Svetlana Lajic</i>	
Integrerad bedömning av hjärnans struktur och funktion och effekter av behandling vid endokrina och metabola sjukdomar: långtidsuppföljning från neonatal screening till vuxen ålder	93
Integrated Assessment of Brain Structure, Function, and Treatment Outcomes in Endocrine and Metabolic Disease: A Comprehensive Study Spanning Neonatal Screening to Adulthood	93
<i>Karl Mårild</i>	
Riskfaktorer och följsjukdomar vid celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom – ny kunskap genom klinisk epidemiologi	97
<i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter	101
2. Studier av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	101
3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) – aspekter på extraintestinala manifestationer och immunreaktivitet	101
<i>Diana Swolin-Eide</i>	
Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren	103
I. Tvärsnittsstudie av ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning	103
II. Uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, bentäthet och kroppssammansättning	103
III. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar samt tidig tillväxt.	104

<i>Göran Wennergren</i>	
Påverkbara riskfaktorer för astma och allergi hos Västra Götalands Barn födda 2003 och 2018	105
Modifiable risk factors for asthma and allergy in Children of Western Sweden born 2003 and 2018	106
<b>Neurologi och psykiatri barn</b>	
<i>Eva Billstedt</i>	
Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie	109
Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals	109
<i>Niklas Darin</i>	
Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	111
<i>Christopher Gillberg</i>	
Autism och annan ESSENCE-problematik - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	115
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	115
<i>Maria Hafström</i>	
Epilepsi hos barn och ungdomar i nordöstra Göteborg - prevalens, samsjuklighet och livskvalitet	117
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	117
<i>Tove Hallböök</i>	
Epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall	119
<i>Kate Himmelmann</i>	
Den västsvenska CP-panoramastudien	121
<i>Ole Hultmann</i>	
Våld i nära relationer	123
<i>Colin Reilly</i>	
Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar	25
1. Utveckling av ett psykosocialt behandlingsprogram för barn med epilepsi och svårigheter med uppmärksamhet.	125
2. Föräldrars upplevelse av att ha ett barn med Spielmeier-Vogt och dess koppling till familjeresiliens	125
3. Förbättra övergången från barn till vuxenvården för ungdomar med epilepsi.	125
<i>Kalliopi Sofou</i>	
Neuromuskulära sjukdomar – Naturalförlopp, behandlingssvar och livskvalitetstudier	127
<b>Gynekologi och reproduktionsmedicin</b>	
<i>Mats Brännström</i>	
Livmodertransplantation och bioengineered livmoder	129

<i>Pernilla Dahm-Kähler</i>	
Utveckling och utvärdering av gynekologisk tumörkirurgi	131
<i>Ian Milsom</i>	
Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa	135
Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health	136
<i>Annika Strandell</i>	
Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högriskgraviditeter	139
Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)	139
SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)	140
Kirurgisk behandling av apikal prolaps	140
Valideringsstudier i GynOp	140
<i>Karin Sundfeldt</i>	
New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer	143
<b>Obstetrik</b>	
<i>Lina Bergman</i>	
Preeklampsi: En translationell approach	145
<i>Ylva Carlsson</i>	
Förbättra utfallet vid graviditet och förlossning för mor och barn	149
Fosterövervakning och hjärnskyddande behandling	149
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	153
Perinatal Brain Injury	153
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	155
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	157
Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	158
<i>Verena Sengpiel</i>	
Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall	161
1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?	161
2) COPE – Covid-19 under graviditet och i tidig barndom	161
3) COPE Staff Utvärdering av den psykosociala arbetsmiljön och upplevelse av att arbeta med eller nära gravida, födande och nyfödda under Covid-19 pandemin	161
3) GOTS – Gothenburg triage system	162
4) SAVE - Sen Avnavling vid behov av VEntilation	162
5) HPV-infektion och graviditetsutfall	162
6) CDC4G studien	162



7) PregDem studien	162
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	165
<b>Radiologi barn</b>	
<i>Hanna Hebelka</i>	
Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non- invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population	169
<i>Charlotte de Lange</i>	
Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease - Improving the assessment, monitoring and prediction in children	171
<b>Prövningsenhet barn</b>	
Prövningsenhet barn	173



**Disputerade och nya  
docenter 2023**

**Disputerade 2023**

**Anestesi och intensivvård**

*Johan Wersäll*

Så kan diabetisk ketoacidosis hos barn förebyggas

**Kirurgi barn**

*Cathrine Gatzinsky*

Förstoppning vanligt hos små barn – uppföljning och ökad kunskap minskar behovet av vård

**Pediatrik**

*Jenny Lingman Framme*

Nu kan nyfödda med immunbrist till följd av 22q11-deletionssyndromet hittas via screening

*William Hellström*

Tillväxtfaktorn IGF-1 och hjärnskademarkören NFL är lovande biomarkörer för avvikande utveckling hos förtidigt födda barn

*Lene Karlsson*

Behandlingssvikt hos barn med Akut myeloid leukemi (AML)

*Katarina Lannering*

Tidig upptäckt av livshotande hjärtfel hos nyfödda

*Amanda Magnusson*

NEC påverkar barn flera år efter genomgången sjukdom

*Frida Strömberg Celind*

Riskfaktorer för barn att utveckla astma

*Arman Romiani*

Förbättrad behandling med radioaktiva läkemedel vid högriskneuroblastom hos barn

*Anna Svedlund*

Uppföljning av bentätheten viktig för patienter med nutritionsbehandling

## **Obstetrik och gynekologi**

*Linda Kluge*

Om kraftig övervikt och provrörsbefruktning

*Linnéa Lindroos*

Nytt tankesätt i akutvård av gravida

*Ida Nilsson*

Långtidseffekterna av djupa förlossningsskador

*Tove Wikström*

Om att förutse och förebygga förtidig födsel

*Åsa Åkesson*

Införandet av nationellt vårdprogram har ökat överlevnaden vid livmodercancer

## **Nya docenter 2023**

*Ylva Carlsson*

Docent i obstetrik och gynekolog

*Anne-Berit Ekström*

Docent i pediatrik

## Huvudman

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

## Medarbetare

Elin Thorlacius  
Sven-Erik Ricksten  
Håkan Wåhländer  
Tiina Ojala  
Mats Synnergren  
Birgitta Romlin  
Juho Keski-Nisula  
Maria Vistnes  
Hannah Fovaeus  
Johan Holmen  
Johan Herlitz  
Johanna Persson  
Hans Lidén  
Zacharias Mandalenakis  
Mikael Dellborg  
Yohan Robinson  
Linda Block  
Maria Ahlerup  
Araz Rawshani

## Finansiärer

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

## 1 Pågående projekt

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

#### *Bakgrund*

Spädbarn är särskilt sårbara för organskador eftersom deras organ ännu inte är fullständigt utvecklade. De främsta orsakerna till organskador i samband med öppen hjärtkirurgi inkluderar låg hjärtminutvolym och blodtryck under och efter operationen, samt den inflammatoriska reaktion som utlöses av själva hjärtkirurgin och användningen av hjärt-lungmaskinen. Akut njurskada är en vanlig komplikation hos upp till 30–50% av barn som genomgår öppen hjärtkirurgi och är kopplad till ökad risk för dödlighet, förlängd tid i respirator och därmed en förlängd vistelse på intensivvårdsavdelningen. Efter hjärtoperationen krävs hjärtstödande läkemedel för att säkerställa tillräcklig blodcirkulation i kroppen. Spädbarn är speciellt mottagliga för organskador på grund av att deras organ ännu inte har fullständigt mognat.

#### *Vårt forskningsprojekt*

MiLe-1 var en randomiserad, dubbelblind, tvåcentersstudie som genomfördes mellan 2014 och 2017 i Göteborg och Helsingfors. Totalt inkluderades 70 patienter i studien, där hälften av dem behandlades med Levosimendan och den andra hälften med Milrinone. Under studiens gång samlades kliniska och biokemiska data in från patienterna, inklusive utförande av standardiserade ultraljudsundersökningar och insamling av blodprover för biomarköranalyser. Projektets huvudsakliga mål var att utvärdera om användning av Levosimendan i stället för Milrinone kunde minska risken för akut njurskada hos spädbarn som genomgick öppen hjärtkirurgi på grund av medfödda hjärtfel. Dessutom jämfördes effekterna av de två läkemedlen på hjärtfunktionen hos denna patientgrupp. Projektet var unikt på flera sätt. För det första hade det en robust design som inkluderade prospektiv randomisering och dubbelblind kontrollgrupp, och det genomfördes i två nordiska pediatrika hjärtkirurgiska centra. För det andra var det en läkemedelsstudie som syftade till att undersöka effekten och säkerheten av ett oregistrerat läkemedel, Levosimendan, på svårt sjuka och sårbara spädbarn med medfödd hjärtsjukdom. För det tredje initierades projektet av Göteborgs universitet och var inte sponsrat av ett läkemedelsföretag. För det fjärde var projektet komplext och bestod av flera delstudier med olika sekundära utfallsmått, inklusive hjärtfunktion, inflammatoriska och hjärtskadebiomarkörer, neurobiomarkörer samt farmakokinetiken för de två läkemedlen. Slutligen kännetecknades projektet av hög datakvalitet med användning av elektroniska Case Report Files och kontinuerlig övervakning av en extern studiemonitor. MiLe-1 var ett tvärvetenskapligt samarbetsprojekt som involverade flera olika medicinska



specialiteter, inklusive barnanestesi och intensivvård, barn- och vuxenkardiologi, barnhjärtkirurgi och klinisk farmakologi. Projektet genomfördes i tre nordiska länder, med patientrekrytering från Sverige och Finland och biomarköranalyser utförda i Norge.

Projektets delmål var enligt följande:

1. Att utvärdera om Levosimendan har en skyddande effekt på njurarna jämfört med Milrinone efter öppen hjärtkirurgi.
2. Att studera om Levosimendan är effektivare än Milrinone när det gäller att upprätthålla hjärtfunktionen efter öppen hjärtkirurgi.
3. Att identifiera riskfaktorer för utveckling av akut njurskada hos spädbarn i samband med öppen hjärtkirurgi.
4. Att mäta nivåerna av inflammations- och hjärtskademarkörer hos spädbarn efter genomförd hjärtkirurgi och att jämföra om Levosimendan har en skyddande effekt jämfört med Milrinone.
5. Att analysera läkemedelskoncentrationerna av Levosimendan och Milrinone hos spädbarn.
6. Delmålen 1-3 är uppfyllda nu där projektets doktorand, Elin Thorlacius, försvarade sin avhandling om dessa delmål i november 2021. Nu fortsätter Elin Thorlacius, som är överläkare på AnOpIva, sin forskning med resterande delmålen av projektet (delmål 4 och 5).

## 1.2 Barnhjärtstopp utanför och inom sjukhus

### *Bakgrund*

Barn-Hjärtstopp Utanför Sjukhus (B-HUS) är avsevärt mindre vanligt än hjärtstopp hos vuxna, men det resulterar i fler förlorade levnadsår och påverkar starkt alla i barnets närhet. Den internationella litteraturen rapporterar en incidens av B-HUS på upp till 8 fall per 100 000 person-år, där två tredjedelar av fallen inträffar hos barn som är yngre än 18 månader. Överlevnaden är högst bland nyfödda (25%) och ungdomar (17,3%). Enligt dessa rapporter är orsakerna till B-HUS följande: 20% är resultatet av trauma, 10% är kopplade till kroniska sjukdomar, och 6% är följden av lunginflammation. Orsaken är okänd i ungefär 45% av fallen, vilket inkluderar situationer med plötslig spädbarnsdöd.

Överlevnaden till utskrivning från sjukhus varierar mellan 6% och 27%, men det har också rapporterats betydligt sämre total överlevnad, särskilt i vissa grupper som icke-drunkningsfall där siffran ligger kring 4%.

När det gäller de som överlever ett hjärtstopp har det observerats att cirka 50% till 75% av dem drabbas av måttliga till svåra neurologiska skador. Barn som överlever B-HUS och når sjukhus utvecklar ofta organskador såsom cerebral skada och akut njurskada. Dessa organskador och de behandlingsstrategier som används spelar en avgörande roll för både överlevnaden och graden av kvarvarande neurologiska skador. Eftersom randomiserade kontrollerade studier är omöjliga att genomföra av etiska skäl i sammanhanget, blir högkvalitativa kvalitetsregister med noggranna data en ovärderlig källa för information och kunskap.

### *Vårt forskningsprojekt*

I Sverige har vi förmånen att ha tillgång till ett unikt nationellt kvalitetsregister för hjärtstopp, nämligen Svenska Hjärt-Lungräddningsregistret. I en nyligen publicerad artikel som baseras på data från detta register, har vi kunnat rapportera att 30-dagars överlevnaden efter hjärtstopp utanför sjukhus har ökat från 7% till 20% under en tidsperiod på 30 år. För spädbarn under 1 år har överlevnaden ökat från 2% till 19%. I vår studie noterade vi också att tiden från hjärtstopp till påbörjad hjärtlungräddning har minskat avsevärt, från 14 minuter till endast 2 minuter. Vidare har vi kunnat observera att de som överlevde de första 30 dagarna efter hjärtstopp hade en hög överlevnadsgrad som sträckte sig upp till 10 år. Trots att orsakerna till hjärtstopp varierade betydligt mellan olika åldersgrupper, såg vi att de förblev relativt konstanta över tid. Intressant nog utgjorde orsaker kopplade till psykisk ohälsa en betydande del av dessa händelser.

Vårt kommande arbete inom detta projekt kommer att fokusera på att studera olika utfall hos de som har överlevt sina hjärtstopp, baserat på den population som beskrivs i den nyligen publicerade artikeln. Dessutom planerar vi att utforska hjärtstopp som inträffar inom sjukhus i Sverige och att validera det register som har skapats för att registrera dessa händelser. Detta kommer att bidra till att öka vår förståelse för hjärtstopp och förbättra vår förmåga att hantera och förebygga dem.

### **1.3 Riskfaktorer för ogynnsamma utfall hos barn med Fallots tetrad; ett svenskt registerepidemiologiskt projekt**

#### *Bakgrund*

Fallots tetrad (Tetralogy of Fallot, ToF) är ett komplext hjärtfel och ett av de vanligaste medfödda hjärtfelen med en incidens på ca 3,3 per 10 000 levande födda i Sverige. ToF består fyra missbildningar: kammarseptumdefekt, överridande aorta, hypertrofi av högerkammaren och utflödesobstruktion högerkammaren. Symtomatologin vid ToF varierar avsevärt och är i hög grad beroende av graden av utflödesobstruktion. Ökad obstruktion resulterar i minskad pulmonell perfusion och därmed försämrade syresättning, vilket manifesterar sig som cyanos. Behandlingen av Fallots tetrad är kirurgisk och den första fullständiga korrigeringen utfördes redan 1954. Det korrekta kirurgiska ingreppet utförs vanligtvis vid åldern 3–6 månader och syftar till att korrigera utflödesobstruktionen samt att stänga kammarseptumdefekten.

Internationellt finns det omfattande data gällande korttidsöverlevnad efter korrektiv kirurgi. Dock är data från stora kohorter som inkluderar långsiktiga utfall, såsom mortalitet och olika mått på morbiditet (till exempel högerkammardysfunktion, behovet av pulmonalklaffbyte eller ventrikulära arytmier), mer sällsynta.

#### *Vårt forskningsprojekt*

Det övergripande syftet är att genomföra registerstudier för att kartlägga den svenska populationen av individer med Fallots tetrad och genom utförliga analyser av utfallen utvärdera vilka kort- och långsiktiga utfall som är av betydelse inom denna grupp samt hur dessa har utvecklats över tiden.

Genom att identifiera olika riskfaktorer för flera långsiktiga utfall, strävar vi efter att bidra med kunskap som kan förbättra vården av barn och vuxna med Fallots tetrad, både nationellt och internationellt. Vårt mål är att därigenom minska både dödligheten och förekomsten av komplikationer hos dessa individer. Projektets forskningsfrågor inkluderar följande aspekter: 1) Vilka överlevnadstrender kan identifieras bland personer med Fallots tetrad i Sverige, och vad är de långsiktiga utfallen för denna grupp? 2) Vilka faktorer utgör risker för specifika långsiktiga utfall, och hur interagerar dessa riskfaktorer med varandra?.

## **2 Enstaka arbeten**

### *2.1 Outcome Following Paediatric Cardiac Anaesthesia in Europe – a Secondary Analysis of the APRICOT and NECTARINE Studies.*

Vi bedriver detta pågående arbete i nära samarbete med våra kollegor från Schweiz och Norge.

### *2.2 Conceived Need for Education for Increased Preparedness on CBRNE-Incidents for medical students and frontline healthcare personnel.*

Detta är ett samarbetsprojekt med Centrum för katastrofmedicin, Göteborgs Universitet.

### *2.3 Attityder hos intensivvårdsläkare kring beslut att avstå/avbryta livsuppehållande behandling på barn inom svensk intensivvård.*

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Hansen TG, Vieri J, Børke WB, Castellheim AG. Outcome following anaesthesia in infancy in the Nordic countries: Subgroup analysis of the NECTARINE study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2023; 714-723.
2. Persson J, Gyllencreutz Castellheim A, Dellborg M et al. Survival trends in children with tetralogy of Fallot in Sweden from 1970 to 2017. *JAMA network open* 2023; 6: e2314504.
3. Fovaeus H, Holmen J, Mandalenakis Z, Herlitz J, Rawshani A, Castellheim AG. Out-of-hospital cardiac arrest: Survival in children and young adults over 30 years, a nationwide registry-based cohort study. *Resuscitation* 2023; 195: 110103.



**Huvudman**

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

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

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

*Sammanfattning på svenska*

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

*Resultat och pågående projekt:*

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

Hypotes: Extremt prematura spädbarn erhåller enbart bröstmjolk (mors egen mjolk och/eller donerad mjolk) berikad med humanmjolkbaserad berikning kommer att ha en lägre förekomst av allvarliga komplikationer: NEC, sepsis och dödlighet än extremt underburna barn som erhåller komjölksproteinbaserad berikning.

Mål: Prospektiv, forskarinitierad, randomiserad multi-center studie som pågår sedan februari 2019 i fem sjukvårdsregioner (Göteborg, Stockholm, Linköping Umeå och Uppsala) för att jämföra effekten av kosttillskott av ett humanmjolk baserad berikning(Prolact+6 H2MF®) med standard komjölksproteinbaserad berikning och att utvärdera om kosttillskott med den humanmjolkbaserade berikningen Prolact+6 H2MF® minskar allvarliga komplikationer - NEC, sepsis, dödlighet och förbättrar enteral tolerans jämfört med komjölksproteinbaserad berikning till extremt underburna barn. Även hälsoekonomiska aspekter kommer att vägas in. Inklusion påbörjades februari 2019 och avslutades hösten 2021. Totalt 222 extremt för tidigt födda barn (gv 22+0 till 27+6) har inkluderats på de fyra sjukhusen som ingår i studien. Under 2023 har vi avslutat 2-års uppföljning av barnen samt påbörjat analys av insamlade prover. Huvudresultaten från studien publiceras i januari 2024 i eClinicalMedicine (thelancet.com): Effect of human milk-based fortification in extremely preterm infants fed exclusively with breast milk: a randomised controlled trial.

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

Det primära syftet med forskningsstudien är att fastställa om tillskott med probiotika under de första levnadsveckorna minskar risken för

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

### **3. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn.**

89 patienter är inkluderade i studien. Sammanställning av data från såväl odling som 16s RNA pågår. Manuskript med den preliminära titeln Development of the gut microbiota in extremely preterm infants: the effect of perinatal factors and links with necrotizing enterocolitis kommer inom kort att submittas till vetenskaplig tidskrift. Sammanställning av dessa data pågår i samarbete med professor Ingegerd Adlerberth, professor Agnes Wold och Monica Gio-Batta. Dessutom pågår inom ramen för detta projekt ett samarbete med professor Ann Hellström och post. Doc Anders Nilsson där vi kopplar våra fynd till insamlat material på samma patienter inom ramen för Mega Donna Mega studien. Vi analyserar bland annat tidiga mönster i signalproteiner som VEGF och BDNF relaterade till en ökad risk för att utveckla NEC och sepsis hos för tidigt födda barn. Bakterier identifieras i munhåla och avföring. Serum prover har samlats in på en majoritet av barnen Serum prover kommer att analyseras för inflammatoriska cytokiner och signalproteiner som vascular endothelial growth factor (VEGF) och brain derived neurotrofisk faktor (BDNF). Preliminära resultat visar att för tidigt födda barn som utvecklar NEC har lägre nivåer av VEGF och BDNF tidigt i livet. Vi studerar även kopplingen mellan tarmflora och intag av fettsyror ARA och DHA hos dessa patienter.

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

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

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

Frågeställningar: Hur stor är andelen nyfödda barn som behandlats med antibiotika tidigt i livet i förhållande till andelen barn som har en positiv blododling, EOS, LOS, morbiditet, meningit och mortalitet i Sverige? Vilka bakterier påvisas i de positiva blododlingarna? Varierar antibiotikaanvändningen och diagnossättningen mellan de olika neonatala enheterna i Sverige utan någon skillnad i morbiditet eller mortalitet? Johan Gyllensvärd doktorandprojekt delarbete 2 är accepterat för publikation i JAMA Network Open under första kvartalet av 2024: Antibiotic Use in Late Preterm and Term Newborns. Johan Gyllensvärd hade halvtidskontroll i november 2023 med titeln Early-onset sepsis and antibiotic use in newborn infants.



## **6. Surfactantadministrering genom larynxmask i luftvägarna till för tidigt födda barn med respiratory distress syndrome (IRDS) - utvärdera effektiviteten och säkerheten av en ny teknik i Sverige och Vietnam.**

Syftet med detta projekt är att utvärdera säkerheten och effektiviteten av surfaktantadministrering genom en larynxmask i luftvägarna (LMA) till för tidigt födda barn med IRDS i en medelinkomst- och en höginkomstkontext. Detta är doktorandprojekt för Mårten Larsson.

### *Summary in English*

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

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

### *Specific aims:*

1. To in a prospective multicenter study (The N-forte trial) evaluate if the supplementation of a human milk-based nutrient fortifier reduces the severe complications of NEC, sepsis and mortality as compared with cow's milk-based nutrient fortifier in preterm infants receiving exclusive human breast milk. Possible mechanisms will be analyzed in blood, stool, urine and breast milk samples.
2. PEPS trial Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis among extremely preterm infants: A randomized controlled and registry based double-blinded trial.
3. To identify different compositions of intestinal microbiota in preterm infants, postnatal inflammation, protein expression and intestinal microvascular angiogenesis in relation to NEC and sepsis, and to in a prospective cohort study identify early patterns in signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins are related to an increased risk of developing NEC and sepsis among preterm infants.
4. To clarify if the intestinal microbiota at five years of age is related to our previously described differences in bone mass and BMI in children born preterm with a history of NEC compared to preterm infants not diagnosed with NEC
5. Antibiotic treatment early in life in relation to the findings of culture positive infections. A comparison between different regions in Sweden.
6. Surfactant administration through laryngeal mask airway to preterm infants with respiratory distress syndrome - evaluating effectiveness and safety of a novel technique in Sweden and Vietnam. PhD project Mårten Larsson The aim of this project is to evaluate safety and effectiveness of surfactant administration through a laryngeal mask airway (LMA) to preterm infants with respiratory distress syndrome in a middle-income and a high-income context.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Challis P, Källén K, Björklund L, Elfvin A, et al. Factors associated with the increased incidence of necrotising enterocolitis in extremely preterm infants in Sweden between two population-based national cohorts (2004-2007 vs 2014-2016). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;109:87-93.
2. Alikhani VS, Thies-Lagergren L, Svedenkrans J, Elfvin A, Bolk J, Andersson O. Stabilisation and resuscitation with intact cord circulation is feasible using a wide variety of approaches; a scoping review. Acta Paediatr. 2023;112:2468-2477.
3. Lannering K, Kazamia K, Bergman G, Östman-Smith I, Liuba P, Dahlqvist JA, Elfvin A, Mellander M. Screening for Critical Congenital Heart Defects in Sweden. Pediatrics. 2023 Oct 1;152(4):e2023061949.
4. Farooqi A, Håkansson S, Serenius F, Källén K, Björklund L, Normann E, Domellöf M, Ådén U,

- Abrahamsson T, Elfvin A, et al. One-year survival and outcomes of infants born at 22 and 23 weeks of gestation in Sweden 2004-2007, 2014-2016 and 2017-2019. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;109:10-17.
- Hallbäck ET, Johnning A, Myhrman S, Studahl M, Hentz E, Elfvin A, Adlerberth I. Outbreak of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Western Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42:597-605.
  - Magnusson A, Swolin-Eide D, Elfvin A. Body composition and bone mass among 5-year-old survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2023;93:924-931.

#### *Disputerade doktorander*

##### *Huvudhandledare*

Amanda Magnusson: Growth, bone health and intestinal microbiota in children born preterm with a history of necrotizing enterocolitis. Disputation 14 juni 2023.

##### *Bihandledare*

- Katarina Lannering: Early detection of critical congenital heart disease in Sweden, with particular focus on coarctation of the aorta. Disputation 16 juni 2023.
- Anna Svedlund: Bone health and nutrition treatment - Studies on young women with anorexia nervosa and children with epilepsy. Disputation 29 september 2023.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

- Mårten Larsson: Surfactant administration through laryngeal mask airway to preterm infants with respiratory distress syndrome evaluating effectiveness and safety of a novel technique in Sweden and Vietnam.
- Johan Gyllensvärd: Early-onset sepsis and antibiotic use in newborn infants. Tidig sepsis och antibiotikaanvändning hos nyfödda barn.
- Thordur Thordarson: Nekrotiserande enterokolit och sepsis hos nyfödda barn – aspekter på tidig bakterieflora i munhåla, magsäck, hud och tarm. (Just nu vilande pga att doktoranden flyttat till Island)

##### *Bihandledare*

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

### Huvudman

Jonas Abrahamsson  
vobjab@gmail.com

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Barncancerfonden  
FoU Västra Götaland

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

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

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

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

Överlevnaden vid akut myeloisk leukemi (AML) hos barn är trots mycket intensiv behandling bara 65-70%. Den största anledningen till att prognosen är sämre än vid ALL är att sjukdomen är mer resistent mot behandling men flera andra faktorer är också viktiga. Eftersom sjukdomen är ovanlig, bara 10-15 fall i Sverige årligen, har det av statistiska skäl varit svårare att studera både prognostiska faktorer och betydelsen av olika behandlings- element. Vi har dock nyligen kunnat visa att tidigt terapivar, mätt med flödescytometri som s.k minimal residual disease (MRD), är den viktigaste prognostiska faktorn. Samtidigt visade vi att det var möjligt att standardisera MRD metoden så att den kunde användas i en klinisk multicenterstudie. Vi har också visat att stamcellstransplantation (SCT) kan användas för att bota även patienter med ett dåligt initialt terapivar. Vi har därför designat en studie där vi efter två induktionskurer mäter MRD svaret och använder det för riskgruppering av patienterna. De som svarar bra får traditionell konsolidering med cytostatika medan de med dåligt svar (ca 15%) ges SCT. Eftersom resultatet av induktionsbehandlingen är så viktig för utgången inkluderar protokollet två randomiserade studier som testar olika behandlingselement.

I första kuren prövade vi om liposomalt daunorubicin eller mitoxantrone var mest effektivt. Studien rekryterade 194 patienter (planerat 300) fram till 2017 då tillverkningen av liposomalt daunorubicin. Trots detta kunde vi visa att mitoxantrone var signifikant bättre med högre händelsefri överlevnad (EFS 71.9% vs 56.6%) och lägre incidens av återfall (18.8% vs 35.5%). Än viktigare var att vi kunde visa för dessa patienter plus en observationskohort på 93 patienter som ej randomiserades kunde visa bättre händelsefri och total överlevnad (EFS 66.7%, OS 79.6%) än vad som tidigare publicerats vilket visar att vår MRD-baserade behandlingsstrategi fungerar väl.

I andra kuren testar vi två etablerade kurer mot varann (Cytarabin/

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

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

I studien ingår även att jämföra om MRD mätt med PCR av fusionsgener ger adderad prognostisk information jämfört med MRD mätt med flödescytometri. En studie av hälsorelaterad livskvalitet, också ledd från vår grupp, ingår också.

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

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

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

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

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

Immunsystemet påverkas kraftigt av cytostatikabehandling men framför allt för hematologiska maligniteter inverkar sjukdomen. T cells funktion är relativt väl undersökt på barn med cancer under och efter behandlingen. Däremot är funktionen av B cellerna som är nödvändiga för antikropps bildning mycket dåligt studerat. Vi har insamlat prover från barn med leukemi och med solida tumörer vid diagnos,

uppnådd remission och efter avslutad behandling. Vi har analyserat dessa med kvantifiering av olika B och T cell sub- set och funktionell karaktärisering av B cellerna pågår. Vi analyserar väldigt många olika immunologiska parametrar och då dessa är starkt korrelerade använder vi multivariata statistiska modeller för att identifiera mönster. Ökad kännedom om B lymfocyternas funktion vid barncancer kan möjliggöra riktade åtgärder i syfte att minska barnens immunsuppression.

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

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

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Hammer AS, Juul-Dam K, Sandahl J, Abrahamsson J, Czogala M, et al. Hypodiploidy has Unfavorable Impact on Survival in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: An I-BFM Study Group collaboration. *Blood Adv.* 2023 Mar 28;7(6):1045-1055.
2. Stratmann S, Vesterlund M, Umer HM, ..., Jonas Abrahamsson, et al. Proteogenomic analysis of acute myeloid leukemia associates relapsed disease with reprogrammed energy metabolism both in adults and children. *Leukemia.* 2023 Mar;37(3):550-559.
3. van Weelderden RE, Klein K, Harrison CJ, Yilin Jiang, Jonas Abrahamsson, et al. The prognostic significance of measurable residual disease and allogeneic stem cell transplantation in first complete remission in children with KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia: A retrospective study by the I-BFM-SG. *J Clin Oncol* 2023 Jun 1;41(16):2963-2974.
4. Karlsson L, Cheuk D, De Moerloose B, ... Jonas Abrahamsson. Characteristics and outcome of primary resistant disease in pediatric acute myeloid leukemia. *Br J Haematol.* 2023 May;201(4):757-765.

#### *Pågående doktorandprojekt*

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





### Huvudman

Martin Dalin  
martin.dalin@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

Wallenberg Centre  
for Molecular and  
Translational Medicine  
Barncancerfonden  
ALF  
FoU Västra Götaland  
Svenska Läkaresällskapet  
Stiftelsen Gunvor och Ivan  
Svenssons stiftelse till  
minne av deras son Ivan  
Stiftelsen Assar  
Gabrielssons Fond  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning

## Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer

### Sammanfattning

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

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

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

### Summary

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

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

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

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

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

#### *Biträdande handledare*

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

### Huvudman

Jenny Kindblom  
jenny.kindblom@vgregion.se

### Medarbetare

Hanna Augustin  
Peter Andiné  
Göran Bergström  
Rebecka Bramsved  
Maria Bygdell  
Susannah Leach  
Jimmy Céлинд  
Frida Dangardt  
Anna Eriksson  
Anja Fernqvist  
Lina Lilja  
Ingela Lindh  
Lisa Lundberg  
Jari Martikainen  
Karl Mårild  
Staffan Mårild  
Bright Nwaru  
Claes Ohlsson  
Annika Rosengren  
Lovisa Sjögren

### Finansiärer

ALF  
Vetenskapsrådet  
Hjärt-Lungfonden

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

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

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

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

#### *Kort engelsk sammanfattning*

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

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Izsak J, Falari D, Arnbert P, Pouragheli D, Kindblom JM, Lasaitiene D. Case report: Olanzapine-associated water retention, high blood pressure, and subsequent preterm preeclampsia. *Front Psychiatry*. 2023;14:1301348.
2. Bramsved R, Bygdell M, Martikainen J, Mårild S, Lindh I, Rosengren A, Ohlsson C, Kindblom JM. Birth Weight, Childhood and Young Adult Overweight, and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Epub 2023 Nov 16.
3. Bygdell M, Kindblom JM, Martikainen J, Li H, Nyberg F. Incidence and Characteristics in Children with Post-COVID-19 Condition in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2324246.
4. Koulizakos S, Kjellén T, Mellgren K, Kindblom JM. Paediatric clinical trials need paediatric clinical trial budgets. *Acta Paediatr*. 2023;112:1982-1985.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Diminishing benefits of urban living for children and adolescents' growth and development. *Nature*. 2023;615(7954):874-883.
6. Kimland EE, Dahlén E, Martikainen J, Céline J, Kindblom JM. Melatonin Prescription in Children and Adolescents in Relation to Body Weight and Age. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16:396.
7. Bramsved R, Mårild S, Bygdell M, Kindblom JM, Lindh I. Impact of BMI and smoking in adolescence and at the start of pregnancy on birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:206.
8. Lilja L, Bygdell M, Martikainen J, Rosengren A, Kindblom JM, Ohlsson C. Overweight in childhood and young adulthood increases the risk for adult thromboembolic events. *J Intern Med*. 2023;293:615-623.
9. Dahlén E, Kindblom JM, Kimland EE. Defined daily doses in pediatric dosing- a theoretical example *Pharmacol Res Perspect*. 2023;11:e01061.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

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

#### *Biträdande handledare*

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

### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

Barncancerfonden

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

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

### *English summary*

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

## 2. Kliniska behandlingsstudier för förbättrad behandling av medulloblastom

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

### *A) SIOP PNET5 MB*

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

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

#### *B) MEMMAT*

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

#### *C) SIOP HRMB*

Detta är en randomiserad öppen fas 3 studie där tre olika behandlingsarmer för högrisk medulloblastom jämförs. Konventionellt fraktionerad (kraniospinal) strålbehandling (standardterapi) jämförs med hyperfraktionerad accelererad strålbehandling eller högdosbehandling med stamcellsstöd x2 följt av standardterapi. I studien ingår även en andra randomisering mellan två olika typer av underhållsbehandling.

#### *English summary*

Clinical trials for improving treatment for Medulloblastoma.

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Peyrl A, Chocholous M, Sabel M, et al. Sustained Survival Benefit in Recurrent Medulloblastoma by a Metronomic Antiangiogenic Regimen: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(12):1688–1695.
2. Wadensten E, Wessman S, Abel F, et al. for the Genomic Medicine Sweden Childhood Cancer Working Group. Diagnostic Yield From a Nationwide Implementation of Precision Medicine for all Children With Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2023; 7, e2300039.
3. Díaz de Ståhl T, Shamikh A, Mayrhofer M, et al. The Swedish childhood tumor biobank: systematic collection and molecular characterization of all pediatric CNS and other solid tumors in Sweden. *J Transl Med.* 2023 May 23;21(1):342.
4. Schepke E, Löfgren M, Pietsch T, Kling T, et al. Supratentorial CNS-PNETs in children; a Swedish population-based study with molecular re-evaluation and long-term follow-up. *Clin Epigenetics.* 2023 Mar 9;15(1).

#### *Pågående doktorandprojekt*

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

## Huvudman

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

## Medarbetare

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

## Finansiering

ALF  
Forte  
FoU Västra Götaland  
Hjärtebarnsfonden  
Hjärt-Lungfonden  
Vetenskapsrådet

## STEPSTONES

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

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

### 1. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel

Stepstones medfödda hjärtfel avslutades 2022 och var en nationell randomiserad kontrollerad multicenterstudie där barnhjärtanheterna vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige var involverade med uppföljning 6 månader efter övergången till vuxensjukvården. Resultaten publicerades under 2023.

### 2. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel långtidsuppföljning

Syftet med denna långtidsuppföljning är att utvärdera Stepstones personcentrerade överföringsprogram på längre sikt. Studien kommer att utvärdera effekterna på: i) patientrapporterade resultat (till exempel empowerment, delaktighet i vården, kunskap om sin sjukdom); ii) kliniska resultat (t.ex. sjuklighet, fortsatt kontinuitet i uppföljningen samt vårdkonsumtion) samt iii) kostnadseffektivitet. Uppföljningen kommer att ske 4–5 år efter övergången till vuxensjukvård. Studien kommer att kunna leda till ökad kunskap om långsiktiga resultat av övergångsprogram. Resultaten kan också stärka betydelsen av att implementera överföringsprogram inte bara personer med hjärtfel utan även för unga med andra långvariga tillstånd.



### **3. STEPSTONES – Diabetes**

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

### **4. STEPSTONES – Implementering**

Projektet genomförs i samarbete mellan sex universitetssjukhus i Sverige. Projektet startade hösten 2021. Det huvudsakliga syftet är att implementera ett effektivt och hållbart personcentrerat övergångsprogram (Stepstones övergångsprogram) för ungdomar med medfött hjärtfel samt i andra grupper unga med långvariga tillstånd.

Syftet är att undersöka stödjande faktorer samt barriärerna för implementering och etablering av ett personcentrerat övergångsprogram för ungdomar med hjärtfel vid sex universitetssjukhus i Sverige som erbjuder specialiserad vård för ungdomar med hjärtsjukdomar. Vidare är syftet att implementera ett personcentrerat övergångsprogram med fördefinierade implementeringsstrategier vid sex universitetssjukhus i Sverige som erbjuder specialiserad vård för ungdomar med hjärtfel och att utvärdera effekten på patientrapporterade resultat (bland annat empowerment, grad av förberedelse inför överföring och erfarenheter av övergången) samt attityder till övergångsvård bland involverad vårdpersonal.

### **5. DIGI-Stepstones**

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

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

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

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

### **6. ADOLE7C-projektet**

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

Personer med långvariga sjukdomstillstånd som debuterat under barndomen behöver ofta livslång medicinsk uppföljning. Tidigare studier visar att upp till alltför stor andel av patienterna inte fortsätter sina kontroller efter att de är överförda till vuxensjukvården. Konsekvenserna kan vara långtgående, även om evidensen i dagsläget är relativt låg. Tidigare studier tyder på att inte bara patientrelaterade faktorer har betydelse utan att också att sjukvårdsrelaterade och organisatoriska faktorer kan spela en roll. Data samlas in från patienter födda 1991-1993 i grupper med unga med hjärtfel, epilepsi, astma/allergi, diabetes samt unga personer som genomgått organtransplantation. Syftet är att undersöka: (i) andelen patienter som fortsatt/upphört

med sin medicinska uppföljning efter att de överförts till vuxensjukvården, och på vilken vårdnivå denna uppföljning sker; (ii) patientnära, sjukhusrelaterade samt sjukhusrelaterade faktorer till att patienter inte följs upp (iii) vilka konsekvenser får detta för mortalitet, morbiditet och vårdkonsumtion. Projektet är ett nationellt samarbetsprojekt där såväl barnsjukvård som vuxensjukvård är involverade.

### **Empowering Families: Pediatric basic life-support training for families to children with heart disease and increased risk of out-of-hospital cardiac arrest**

Det övergripande syftet projektet är att optimera hjärt-lungräddningsutbildning för barn (barnHLR) för familjer med barn/ungdomar som har en konstaterad ökad risk för hjärtstillestånd.

Specifika syften är:

1. Att identifiera och beskriva vilka rutiner för barnHLR-utbildning som finns samt vilka familjer som erbjuds barnHLR-utbildning vid barnkardiologiska enheter på nationell nivå. Vidare ska sjuksköterskor och läkares attityder till barnHLR-utbildning till familjer med konstaterad ökad risk för hjärtstillestånd studeras.
2. Att fastställa vilka familjer som bör prioriteras och erbjudas barnHLR-utbildning på basen av en medicinsk riskbedömning genom att etablera konsensus bland experter, en Delphi-studie.
3. Att bedöma kort- och långsiktiga färdigheter efter barnHLR i familjer med barn som har ökad risk för hjärtstillestånd.
4. Att studera föräldrars/närstående i familjer med barn som har ökad risk för hjärtstillestånd och deras upplevelse av barnHLR-utbildning samt vilken påverkan utbildningsinsatsen har på förtroendet för att utföra barnHLR, samt på nivå av empowerment.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Vallmark M, Brorsson AL, Sparud-Lundin C, Bratt EL, Moons P, Saarijärvi M, Mora MA. Development and psychometric evaluation of TEXP-Q: a questionnaire measuring transition and transfer experiences in emerging adults with type 1 diabetes. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 Nov 8;7(1):111.
2. Bratt EL, Acuna Mora M, Sparud-Lundin C, Saarijärvi M, et al. The STEPSTONES transition program for adolescents with congenital heart disease is effective in improving patient empowerment: a randomized controlled trial. *J Adolesc Health*. 2023 Apr. 7:S1054-139X(23)00114-3.

#### *Pågående doktorandprojekt*

1. Helena Roos. Avhandlingens titel: Empowering families: pediatric basic life-support training for families to children with heart disease and increased risk of out-of-hospital cardiac arrest. Huvudhandledare: Ewa-Lena Bratt.
2. Mikaela Hällström. Avhandlingens titel: Comparative effectiveness and experience of transitional care models for adolescents with Type 1 diabetes in the transition to adulthood: The Stepstones-Diab project. Huvudhandledare: Carina Sparud Lundin.
3. Elisabet Bergenmar Ivarsson. Avhandlingens titel: På Väg-Upplevelse och effekt av digital gruppbehandling för ungdomar med kronisk sjukdom och deras föräldrar. Huvudhandledare: Sandra Buratti.
4. Emma Ramsay Milford. Avhandlingens titel: Psychological Treatment for Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Effects and Outcomes. Huvudhandledare: Sandra Weineland.



### Huvudman

Frida Dangardt  
frida.dangardt@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Barndiabetesfonden  
Svenska diabetesstiftelsen  
Hjärtebarnsfonden  
Svenska Läkaresällskapet

### Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar

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

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

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

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

The specific aims are:

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

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

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

patienter och bidrar till en kortare förväntad livslängd. Vi vill undersöka om barn och ungdomar med T1D, som har haft diabetes i minst 5 år, redan har tecken till komplikationer. Genom olika undersökningar av hjärta, kärl, njurar och nervsystem försöker vi ta reda på hur denna påverkan ser ut och hur den utvecklas över tid. Vi planerar att inkludera 50 unga individer med T1D (sjukdomsduration  $\geq 5$  år) samt 50 friska kontroller (6-15,99 år). Alla studiedeltagare undersöks vid inklusion samt vid en 2-års uppföljning. A. radialis, a. dorsalis pedis samt a. carotis undersöks med högupplösande ultraljud. Pulsvågshastighet och endotelfunktion mäts och blodprover tas för kartläggning av metabolt och inflammatoriskt status. Dessutom undersöks baroreceptorkänslighet (BRS) som ett mått på autonom funktion och blod- och urinprover tas för bestämning av njurfunktion.

Projektet kom i gång under 2019, och hittills har vi undersökt 50 barn med T1D samt 46 friska kontroller vid baseline. I 2-års uppföljningen är hittills 40 barn med T1D och 24 kontroller undersökta. Preliminära resultat visar att barnen med T1D har tidiga tecken till kärlpåverkan, associerad med sämre metabol kontroll mätt med kontinuerlig glukosmätning. Det faktum att vår kohort av barn med T1D är mycket välbehandlad (medel HbA1c 49 mmol/ mol) indikerar att man i framtiden behöver tänka annorlunda kring bedömningen av god glykemisk kontroll för kardiovaskulär riskprevention i denna patientgrupp. Två manus är under submission.

Doktorand i detta projekt är Ebba Bergdahl, Huvudhandledare Frida Dangardt, bihandledare Gun Forsander och Frida Sundberg.

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

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

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

En av våra mest utsatta patientgrupper är barn med endast en fungerande hjärtkammare. De har hög komplikationsrisk och kan drabbas av förändringar i lever- och lymfsystem samt påverkan på lungor och tarmar, och lider ofta av försämrad kondition. Vi kommer att med MR av hjärta, lever och lymfsystem, samt med de nya metoderna för flödesbestämning 4D-flow att undersöka barn med enkammarcirkulation avseende flödesprofiler i hjärta och till lungorna vid olika hemodynamiska tillstånd som ökat venöst återflöde och ökat intrathorakalt tryck, och se hur de är kopplade till resultat från ergospirometri och till lever- och lymfpåverkan. Dessutom kommer vi att undersöka flödesvariabler med 4D-flow och hur dessa är kopplade till blodtryck, perifer kärlfunktion och kärlmorfologi med UHFUS. Hittills är 26 barn med enkammarcirkulation samt tre friska kontroller inkluderade i studien.

Vi är också involverade i ett nationellt samarbete med Lund (Marcus Carlsson och Petru Liuba) kring diagnostik och prognostiska faktorer hos barn med enkammarcirkulation, som ska opereras med TCPC. Här är 16 barn hittills inkluderade och undersökta med MR och ultraljud före TCPC-operation, och 9 barn är återundersökta efter operation.

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

Detta projekt innefattar epidemiologiska studier för att undersöka risken för reintervention och vilka faktorer som predikerar återfall samt mortalitet hos barn med subvalvulär aortastenosis. Kartläggning av resultat efter kirurgi i hela landets pediatriiska SAS-population under åren 1994-2021, upp till vuxen ålder är planerad. Projektet ger möjlighet att jämföra utfallet efter kirurgisk behandling vid de båda

barnhjärtkirurgiska centra i landet (Göteborg och Lund).

Dessutom kommer vi att göra en prospektiv studie för att undersöka fysisk aktivitet och prestationsförmåga i förhållande till hjärtfunktion hos denna patientgrupp. Jag är i detta projekt huvudhandledare till doktorand Maria Sandstedt. Bihandledare är Jan Sunnegårdh och Mats Börjesson.

#### *Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)*

är en ärftlig hjärtmuskelsjukdom där grad av väggförtjockning korrelerar med risk för plötslig död. Behandling med högdos beta-receptor blockad är associerad med minskad mortalitet och hypertrofi, vilket indikerar att sjukdomen påverkas av medicinering. I en pågående prospektiv randomiserad studie av metoprolol-behandling av låg-risk symptomfria HCM-patienter som drivs av Ingegerd Östman-Smith, har alla nått provisional end-point, och vi genomför mätning av hjärtvolym och vävnadskarakterisering med hjärt-MR för att jämföra grad av ärrbildning i hjärtat av de patienter som nått end-point i studien. Hittills är 28 patienter undersökta i studien.

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

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

#### *Studie av ungdomars motståndskraft och stress (STARS)*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Chen Y, Dangardt F, Gelerand L, Friberg P. Childhood BMI trajectories predict cardiometabolic risk and perceived stress at age 13 years: the STARS cohort. *Obesity* (Silver Spring). 2023 Dec 19.
2. Bergdahl E, Westphal Ladfors S, Linnér C, Brandström P, Hansson S, Dangardt F. Longitudinal follow-up on vascular morphology and function in children with kidney transplants. *Acta Paediatr*. 2023 Mar;112(3):557-568.

#### *Pågående doktorandprojekt*

1. Ebba Bergdahl: Kardiovaskulär hälsa hos barn med typ 1 diabetes eller njursjukdom (Huvudhandledare).
2. Staffan Gustafsson: The pulmonary circulation in the paediatric single-ventricle patient - relation to physiological parameters, complications and survival (Huvudhandledare, vilande).
3. Maria Sandstedt: Subvalvulär aortastenosis hos barn - handläggning, resultat och fysisk aktivitet efter diagnos respektive behandling (Huvudhandledare).
4. Anna Nyström: Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease (Bihandledare).



## Huvudman

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

## Medarbetare

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

## Finansiärer

ALF  
Hjärt-Lungfonden  
Barncancerfonden  
Odd Fellow  
Hjärtebarnsfonden  
Frimurare  
Barnhusdirektionen

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

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

Delstudie 1. En deskriptiv tvärsnittsstudie av alla individer som hjärttransplanterats som barn i Göteborg och som lever. Den första delen, provtagning av 36 hjärttransplanterade individer är utförd, liksom provtagning av en frisk ålders- och könsmatchad kontrollgrupp och en ålders- och könsmatchad grupp njurtransplanterade barn. Delstudie 1 har utvidgats till att innefatta hjärttransplanterade barn i Lund och Stockholm. Det innebär att studien är nationell, eftersom hjärttransplanterade barn enbart sköts vid dessa centra i Sverige.

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



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

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

Delarbete 1. Kartläggning av den svenska populationen av individer födda med PA-IVS från 1980-2016.

Delarbete 2. Jämförande retrospektiv studie mellan individer som behandlats med kateterteknik och kirurgi vid första ingreppet. Eftersom man i Göteborg alltid öppnar klaffen med kateterteknik som första ingrepp till skillnad från Lund, där kirurgi alltid är förstahandsval avseende behandling, jämförs dessa två patientgrupper avseende behov av reinterventioner och komplikationer.

Delarbete 3. Helgenomssekvensering, via det Svenska Nationella Biobanksprojektet, för att identifiera genetiska avvikelser.

Delarbete 4. Klinisk utvärdering med arbetsprov med gasanalys, avancerat ultraljud av hjärtat samt enkät avseende livskvalitet erbjuds alla individer från 15 års ålder och uppåt.

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

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

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

En kunskap om hur flödet förbättras kan skapa grund för träningsprogram för de här individerna. Ett förbättrat återflöde ökar prestationsförmågan och skulle kunna minska risken för långsiktiga, livshotande komplikationer. Studien är en fristående delstudie i samarbete med Uniped.

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

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

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

#### *English summary*

- I. Identification of risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after pediatric heart transplantation. Early sternotomy is a risk factor for developing PTLN after pediatric heart transplantation, sternotomy in the neonatal period means thymectomy. The thymus is an important organ for the immune system. After organ transplantation it is crucial to suppress the immune system with medicine, which also affect the risk of developing PTLN. This study analyze the immune system in heart transplanted children, compared to kidney transplanted children, normal population and children that have undergone early sternotomy but are not transplanted.
- II. Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) – epidemiology and outcome of children born in Sweden 1980-2016. PA-IVS is a rare and heterogeneous congenital heart defect, affecting 4-5 children every year in Sweden. This is a unique cohort of subjects, with this heart defect. There are different ways of treatment, and the choice of treatment must be made during the first weeks of life. A long-time follow-up will give information about the results in relation to treatment.
- III. Identification of factors influencing the pulmonary circulation in subjects with congenital heart defects, palliated with univentricular circulation. The pulmonary circulation is crucial for this patient group. The study aims to find factors that optimize the blood flow through the lungs.
- IV. Evaluate the risk of serious infection caused by Covid-19 infection in subjects operated for congenital heart defects during childhood.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Ekman-Joelsson BM, Sunnegårdh J. Congenital heart disease does not entail increased risk for severe COVID 19. Acta Paediatrica 2023; 112 (2), 286-289.

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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



## Huvudman

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

## Medarbetare

Gunnar Bergman  
Misha Bhat  
Frida Dangardt  
Joanna Dangel  
Anders Elfvin  
Eva Fernlund  
Katrin Fricke  
Agnieszka Grzyb  
Ulrike Herberg  
Edgar Jaeggi  
Sara Jonsson  
Kalliopi Kazamia  
Katarina Lannering  
Katharina Linden  
Petru Liuba  
Anita Moon-Grady  
Renske Raaijmakers  
Annika Rydberg  
Anna Seale  
Daniela Todorova  
Andreas Tulzer  
Gerald Tulzer  
Constance Weismann  
Trisha Vigneswaran  
Annika Öhman

## Finansiärer

Hjärt-Lungfonden  
ALF

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

I Sverige används rutinmässig pulsoximetryscreening av nyfödda på samtliga BB-avdelningar sedan ca 10 år, men vissa livshotande hjärtfel är fortfarande svåra att upptäcka såväl vid rutinultraljudet under graviditeten som med postnatal pulsoximetry och barnläkarundersökning. Coarctatio aortae är ett sådant hjärtfel. Vår tidigare forskning har visat att hälften av nyfödda med detta hjärtfel skrevs ut från BB utan att hjärtfel misstänks trots införandet av såväl prenatal ultraljudsscreening som postnatal pulsoximetry. Syftet med den nu aktuella studien var 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. Under en 6-årsperiod 2014-2019 identifierades 630 fullgångna barn i Sverige med livshotande hjärtfel. Studien analyserade bidragen från de olika screeningnivåerna pre- och postnalt till tidig diagnos. Sammanfattningsvis fann vi att 42% fick sin diagnos prenatalt. 11% p.g.a tidiga symptom, 23% tack vare pulsoximetryscreening och 14% p.g.a fynd vid barnläkarundersökningen på BB. 64/630 (10%) skrevs ut från BB odiagnosticerade varav 56 hade coarctatio aortae. Studien publicerades 2023 (se nedan) och var ett av delarbetena i Katarina Lannering's avhandling.

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

Coarctatio aortae är ett livshotande medfött hjärtfel med låg prenatal detektion som dessutom oftast inte upptäcks med pulsoximetryscreening. Perfusionsindex (PPI) är ett kvalitativt mått på perifert blodflöde som registreras av de flesta pulsoximetryr samtidigt med syremättnad. Vissa publicerade data talar för att PPI skulle kunna vara användbart vid screening för hjärtfel med utflödesobstruktion från vänster kammare, t.ex. coarctatio aortae. PPI används rutinmässigt på vissa BB-avdelningar i Sverige. I denna studie har vi samlat in data på PPI på samtliga 39 nyfödda barn som opererats i Sverige för coarctatio aortae 2014-2019 och som fötts på något av de sjukhus som använder PPI i nyföddhetscreeningen. Data jämförs med PPI på 500 friska nyfödda barn. Resultaten talar för att PPI preduktalt (i höger hand) i sig självt och/eller jämfört med PPI postduktalt (i en fot) kan bidra till en förbättrad postnatal detektion av coarctatio aortae. Studien är ett delarbete i Katarina Lannering's avhandling (se nedan). Planerad submission 2024.

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

Det är känt sedan att medfödda hjärtfel kan utvecklas gradvis under fosterutvecklingen. Ett exempel på detta är när det föreligger en förträngning på klaffen i kroppspulsådern (aortaklaffen) i tidig graviditet. Detta leder till ett minskat blodflöde genom vänster hjärthalva vilket kan leda till en dålig tillväxt av vänster kammare. I uttalade fall kan barnet födas utan en fungerande vänsterkammare, s.k. Hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom - HLHS. Vissa data baserade på retrospektiva fallserier talar för att ett fosteringrepp med ballongvidgning av aortaklaffen hos foster med aortastenosis resulterar i en bättre tillväxt av vänster kammare under fostertiden och ökade möjligheter för två-kammarkirurgi. Vi har tidigare publicerat retrospektiva data som i vissa avseenden stödjer denna hypotes.

Nu genomför vi med studiestart 2021-01-01 en prospektiv internationell multicenterstudie baserad på samma hypotes. Behandlingsresultaten jämförs mellan barn som genomgått ballongvidgning under fostertiden med barn som inte behandlats före födseln. Primärt utfallsmått är transplantationsfri överlevnad med biventrikulär cirkulation utan pulmonell hypertension vid 2 års ålder. Studien leds från Barnhjärtcentrum i Göteborg. Avidentifierade ekokardiografiska fosterundersökningar från alla deltagande centra laddas upp till en server vid Göteborgs Universitet och analyseras vid ett Core-Lab vid Barnhjärtcentrum DSBS. T.o.m. 2023 hade 55 fall från nio centra i Europa och tre centra i USA/Kanada inkluderats. Målsättningen är att inkludera sammanlagt 150 fall. I april 2023 fick studien etiskt godkännande också för ett tiotal centra i England vilket kommer att resultera i att fler fall kommer att kunna inkluderas per år. Detta är den första prospektiva studien av fetal intervention vid kritisk aortastenosis med en jämförelsegrupp som uppfyller samma inklusionskriterier som interventionsgruppen.

### **4. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk duktuslutning 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 duktus bör stängas varierar över landet och internationellt. I Sverige är lokala skillnader i behandlingspolicy mycket stora. Denna studie har som syfte att analysera om jämförbara grupper av extremt underburna barn uppvisar skillnader i mortalitet/morbiditet mellan centra med hög respektive låg frekvens av kirurgi för öppetstående duktus. Data från drygt 400 barn med gestationsålder 22-25 veckor födda 2010-2016 i Göteborg (hög frekvens duktusligering) och Uppsala (låg frekvens duktusligering) analyseras med avseende på outcome. Arbetet är under review för publicering.

### **5. Prenatal prediktion av postnatal coarctatio aortae som kräver hjärtkirurgi inom 3 månader efter födseln. En prospektiv nationell studie.**

Vissa hjärtfel är direkt livshotande för det nyfödda barnet. Idag upptäcks en stor andel av sådana hjärtfel vid den rutinemässiga prenatala ultraljudsscreeningen som utförs vid 18-20 veckors graviditetstid. Prenatal diagnos medger optimering av det perinatala omhändertagandet och ökar förutsättningarna för ett bra behandlingsresultat. Coarctatio aortae är ett av de vanligaste av de livshotande hjärtfelen och står för 4-8% av alla medfödda hjärtmissbildningar bland levande födda barn men är samtidigt ett av de hjärtfel som är svårast att upptäcka vid den rutinemässiga prenatala ultraljudsscreeningen. I Sverige, under tidsperioden 2012-2018, var den fetala upptäckten av coarctatio 9-12%. Denna proportion ökade till 34% 2020-2021. Syftet med den nu aktuella studien är att prospektivt utvärdera, på nationell nivå, om applicering av ett antal fosterekokardiografiska kriterier kan leda till en förbättrad prenatal detektion av coarctatio aortae. Hypotesen är att postnatal coarctatio aortae som kräver kirurgi före tre månaders ålder kan predikteras prenatalt genom att använda en kombination av tre ekokardiografiska index. Dessa index baseras på mätning av diametrar av isthmus aortae, ductus arteriosus, mitralklaffring, tricuspidalklaffring, aortabågen före avgången av vänster subclavia samt avståndet mellan vänster carotis och vänster subclavia. Studiestart är 2024-01-01 och data registreras prospektivt i en RedCap databas. Studien är ett samarbete mellan de fosterkardiologiska enheterna i Göteborg, Stockholm-Uppsala, Lund, Umeå och Linköping.

## 6. Trender i den prenatala diagnostiken av hjärtfel i Sverige

Andelen hjärtfel som upptäcks prenatalt har gradvis ökat parallellt med allt bättre kvalitet i det rutinultraljud (RUL) som alla gravida erbjuds vid 18-20 veckors graviditetslängd. Allt bättre generella rekommendationer kring vilka bildsnitt av fosterhjärtat som skall ingå i RUL samt riktade utbildningsinsatser till de barnmorskor som utför screeningen har lett till denna förbättring. Sedan 2014 registrerar alla sex fosterkardiologiska enheter i Sverige alla graviditeter med diagnos av fetalt hjärtfel i ett nationellt register ”SWEDCON-Fetal” (SWEDCON – The Swedish Registry of Congenital heart Disease). I ett nationellt samarbete planerar vi nu en detaljerad analys av data från SWEDCON-Fetal med avseende på trender 2014-2023 i detektionen av olika typer av hjärtfel, diagnostisk precision (jämförelse med postnatal diagnostik), association med extrakardiella missbildningar och kromosomavvikelser, risk för spontan fosterdöd liksom avbrytandefrekvens vid olika hjärtfel, andel av graviditeter med fetalt hjärtfel där förlossningen centraliseras till ett barnhjärtkirurgiskt center etc. T.o.m. 2023 har ca 3000 foster med hjärtmissbildning registerats i SWEDCON-Fetal och 330-400 nya fall tillkommer varje år. Registret ger unika möjligheter att belysa nationella och regionala trender i screeningsresultat. Detta nationella fosterkardiologiska forskningssamarbete är under planering och datainsamling/analys beräknas påbörjas under kvartal 2, 2024 efter etiskt godkännande.

### *Summary in English*

The national and international research groups I am involved in focus on pre- and postnatal screening for, and treatment of, critical heart disease in the fetus and newborn. In our evaluation of the results of screening for critical heart defects in Sweden we have shown that screening results are generally good but suboptimal in some respects, especially for coarctation of the aorta. Both pre- and postnatal screening for this cardiac defect need to be improved. In one study we found that the addition of peripheral perfusion index could possibly improve postnatal detection of coarctation. In another study we are testing if a set of fetal echocardiographic criteria applied prospectively can help improve identification of coarctation before birth. In a large multinational prospective study on fetal aortic stenosis we are evaluating if fetal intervention with balloon dilatation of the aortic valve during pregnancy results in a better outcome measured as transplantation-free survival with a biventricular repair without pulmonary hypertension at 2 years of postnatal age. In studies on patent ductus arteriosus we are comparing the outcome in extremely preterm infants in two large Swedish centers with very different approach to surgical ligation of the ductus arteriosus. Finally we are planning a national study analyzing trends in prenatal diagnosis of cardiac defects based on a unique national registry, operational since 2014 (SWEDCON-Fetal), in which all fetal diagnoses of cardiac defects in Sweden are registered prospectively.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Lannering K, Kazamia K, Bergman G, Östman-Smith I, Liuba P, Dahlqvist JA, Elfvin A, Mellander M. Screening for critical congenital heart defects in Sweden. *Pediatrics*. 2023 Oct 1;152(4):e2023061949.

#### *Disputerade doktorander*

Katarina Lannering. Titel på avhandlingen: Early detection of critical congenital heart defects in Sweden, with a focus on coarctation of the aorta. Disputation 16 juni 2023. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/75205>

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

Daniela Todorova. Blivande doktorand 2024 vid Institutionen för kliniska vetenskaper, GU. Avhandlingens titel: Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a next step in advanced monitoring, treatment and long-term follow-up. Huvudhandledare Renske Raaijmakers.



## Huvudman

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

## Medarbetare

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

## Finansiärer

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

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

Projektet omfattar samtliga barn som opererats för medfött hjärtfel vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus under åren 1994-2021, i vissa fall med ännu längre uppföljningstid. I vissa delprojekt studeras resultaten nationellt, exempelvis pulmonalatresi med intakt kammarseptum, valvulär aortastenosis, subaortal stenosis. Överlevnad kontrolleras i folkbokföringsregistret och riskfaktorer för död eller annan sjuklighet vid journalgenomgång retrospektivt.

Pågående delprojekt är:

1. Nationell uppföljning av patienter opererade för truncus arteriosus communis 1994-2017 (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 syndrom (Eva Strömvall Larsson)
4. Kärlring hos barn och ungdomar, epidemiologi och resultat efter behandling (Jens Böhmer)
5. Analys av dödsorsaker hos barn opererade för medfött hjärtfel (Christina Polte m.fl)
6. Indikation för kirurgisk behandling av kammarseptumdefekt med analys av långtidsöverlevnad och komplikationer. (Jan Sunnegårdh, Anders Nygren, Mats Synnergren)
7. Resultat efter kirurgi till enkammarcirkulation; sammanställning av nationella resultat (Magnus Dalén, Mats Synnergren, Michal Odermarsky, Petru Liuba)

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



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

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

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

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

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

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Olofsson CK, Hanseus K, Ramgren JJ, Synnergren MJ, Sunnegårdh J. Outcomes in neonatal critical and non-critical aortic stenosis: a retrospective cohort study. Arch Dis Child. 2023 May;108(5):398-404.
2. Ekman-Joelsson BM, Sunnegårdh J. Congenital heart disease does not entail an increased risk for severe COVID-19. Acta Paediatr. 2023 Feb;112(2):286-289.
3. Kjellberg Olofsson C, Skovdahl P, Fridolfsson J, Arvidsson D, Börjesson M, Sunnegårdh J, Buratti S. Life satisfaction, health-related quality of life and physical activity after treatment for valvular aortic stenosis. Cardiol Young. 2023 Mar;33(3):403-409.
4. Böhmer J, Wasslavik C, Andersson D, Ståhlberg A, Jonsson M, Wåhlander H, Karason K, Sunnegårdh J, Nilsson S, Asp J, Dellgren G, Ricksten A. Absolute Quantification of Donor-Derived Cell-Free DNA in Pediatric and Adult Patients After Heart Transplantation: A Prospective Study. Transpl Int. 2023 Oct 30;36:11260.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

1. Maria Sandstedt. Subaortal stenosis hos barn; långtidsresultat efter behandling.
2. Jens Böhmer: Utveckling av ett blodprov för resektionsdiagnostik efter hjärtransplantation.

3. Shalan Fadl: Dilaterad kardiomyopati hos barn och ungdomar.
4. Stina Manhem. Pulmonalisatresi med intakt kammarseptum – behandlingsutveckling och nya fokusområden.



### Huvudman

Kate Abrahamsson  
*kate.abrahamsson@vgregion.se*

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

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

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

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

## **Livskvalitetsstudier hos barn, ungdomar och vuxna med MMC**

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

a) Fokus i detta arbete är att översätta och utvärdera vilken validitet och reliabilitet har de diagnosspecifika HRQOL enkäterna QUALAS C (barn), T (tonåringar) och A (vuxna) hos svenska barn, ungdomar och vuxna med MMC. Under föregående år har vi färdigställt pilotstudien för alla tre åldersversioner och beskriver nu detta i ett manus.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *English Summary*

Spina bifida is seen in 1.4 per 10,000 births in Sweden. Children with spina bifida are at risk of reduced mobility in the lower part of the body, hydrocephalus, cognitive difficulties and neurogenic bladder dysfunction, which in turn leads to high bladder pressure, difficulty in emptying the urinary bladder and urinary leakage. Nowadays, the patient's kidneys are protected with medication and regular emptying of the bladder using a catheter. However, there is no conservative method to strengthen the urethral muscle and in those cases advanced surgery is needed to prevent urinary leakage. General health-related quality of life (HRQOL) questionnaires do not provide reliable assessment in individuals with spina bifida. Since 2017, there is an age-appropriate American diagnosis-specific quality of life questionnaire for children, teenagers and adults "Quality of Life Assessment in Spina bifida" (QUALAS). We have translated, evaluated the validity and reliability of the diagnose-specific HRQOL questionnaires QUALAS C (children), T (teenagers) and A (adults) in Swedish individuals with spina bifida. This work is in manuscript.

When the Swedish version of QUALAS is established, we will evaluate the HRQOL in children, teenagers and adults with spina bifida as well as the factors that possibly affect it in a Swedish multicenter study. This can contribute to a higher understanding of how bladder surgery with and without complications and how urinary and faecal incontinence affects individuals, as well as better understanding of the value of continence-enhancing surgery performed in pediatric healthcare.

In adult care one did not have the opportunity for the same preventive working method that has been successful in pediatric care via our urotherapy organization. Therefore, we use register studies to highlight mortality, cause of death and the amount of inpatient care in order to map the care needs of all individuals with spina bifida born in Sweden from 1973 to 2021.

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

#### **Gastroschisis**

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

detta har först på senare år börjat uppmärksammas. I studier har man också sett att dessa barn riskerar en nedsatt livskvalitet och påverkad psykisk hälsa trots att man tidigare trott att gastroschis är en mindre drabbad grupp ur morbiditetssynpunkt.

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

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

### **Inflammatorisk tarmsjukdom**

a) Barn och ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras?

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

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Gatzinsky C, Sillén U, Borg H, Boström H, Abrahamsson K, Sjöström S. Transabdominal ultrasound of rectal diameter in healthy infants: a prospective cohort study during the first year of life. *J Paediatr Child Health*. 2023 Sep;59(9):1021-1027.
2. The International EA-QOL Group: Dellenmark Blom M, Witt S, Zendejas B, Sabolić I, ..., Abrahamsson K, et al. Establishment of a condition-specific quality-of-life questionnaire for children born with esophageal atresia aged 2-7 across 14 countries. *Front. Pediatr*. 2023 Oct 23;11:1253892.
3. Örnö Ax S, Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, Jönsson L, Gatzinsky V. The association of feeding difficulties and generic health-related quality of life among children born with esophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Aug 9;18(1):237.
4. Dellenmark-Blom M, Reilly C, Öst E, Örnö Ax S, Svensson JF, Kassa AM, Jönsson L, Abrahamsson K, et al. Schooling experiences in children with long-gap esophageal atresia compared with children with esophageal atresia and primary anastomosis: a Swedish study. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Aug 7;18(1):233.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Matilda Bräutigam. Projekt: Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Godkänt halvtidsseminarium 15 juni 2023.

2. Roger Olén. Projekt: Barn och Ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras.
3. Lotta Andreasson. Projekt: Hälsa-relaterad livskvalitet hos barn med myelemeningocele.
4. Lana Hadi. Projekt: Vuxna med myelemeningocele, mortalitet, morbiditet och hälsa-relaterad livskvalitet.
5. Katrin Gudlaugsdottir. Projekt: Inflammatory bowel disease, surgical and oncology aspects.
6. Anders Sandin. Projekt: Long-gap esophageal atresia - The development of an experimental model of esophageal regeneration in vivo as an attempt to improve clinical outcome.

#### *Bihandledare*

1. Sofia Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsa-relaterad livskvalitet. Huvudhandledare Michaela Dellenmark-Blom. Bihandledare Vladimir Gatzinsky.
2. Ulrika Svenningshed. Hälsa-relaterad livskvalitet för barn och ungdomar med blåsextrofi och funktionell blåsdysfunktion. Huvudhandledare Michaela Dellenmark-Blom. Bihandledare Sofia Sjöström och Gundela Holmdasl.





## Kirurgi barn

### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

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

#### *Patient-rapporterade utfallsmått*

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

#### *Patient-rapporterade utfallsmått inom barnkirurgi*

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

### *Esofagusatresi*

Genom ett samarbetsprojekt med inst. för medicinsk psykologi, Hamburg-Eppendorf samt barnkirurgiska kliniken i Hannover, Tyskland har jag och medarbetare genererat nyskapande forskning om HRQOL hos barn födda med avbruten matstrupe, esofagusatresi (EA). Genom att utveckla ett ålders-anpassat set av sjukdomsspecifika HRQOL enkäter för barn födda med EA, "the EA- QOL-questionnaires", i samarbete med center från 14 länder har pågått ett översättnings- och valideringsarbete av "the EA- QOL-questionnaires", från Europa, Asien, Afrika, Nord-Amerika och Central-Amerika publicerats år 2023. Parallellt har förberedelser för det sista steget att utvärdera fler psykometriska egenskaper av "The EA-QOL questionnaires" i ett internationellt material av 14 länder.

Under 2023 har också ett projekt som jag leder med Boston Children's Hospital, Harvard Medical School etablerats, som syftar till utveckla PROM som mäter symtombörda av matstrups- och luftvägssjuklighet hos barn och vuxna födda med EA. Förutom nämnda aktörer, finns internationell konsensus från "the board of International Network for Esophageal Atresia (INoEA)", där jag ingår med andra internationella specialister på EA, samt den internationella patientföreningen (EAT), att dessa PROM ska vara de standardiserade utfallsmåtten ur patientperspektiv vid EA. Detta projekt har därför kapacitet att bana väg för internationellt standardiserade PROM för symtombörda av matstrups- och luftvägssjuklighet hos patienter med EA, och mått på deras erhållna vård- och behandling. Det ger möjlighet tillsammans med "The EA-QOL questionnaires" att öka barnens/föräldrarnas delaktighet i vård- och behandling, men även stärka deras röst i vård- och behandlingsforskning i Sverige och världen över.

Under senare år har vi i det svensk-tyska projektet fördjupat kunskapen om vilka faktorer som påverkar HRQOL hos barn och ungdomar födda med EA. Vi har exempelvis kunnat se att utfallet i diagnos-relaterad HRQOL hos barnet och föräldrarna bestäms utav både medfödda, kirurgiska och psykosociala faktorer. Som fortsättning i ett doktorandprojekt kartlägger vi förekomst och faktorer som är associerade till mat- och måltidsbesvär hos barn opererade för EA upp till 18 års ålder. Därtill är ett fokus att identifiera vilka av dessa mat- och måltidsbesvär som påverkar den generiska HRQOL negativt hos barn födda med EA, en studie som publicerades senaste året. I ett nationellt rikstäckande projekt om barn födda med EA fokuserar vi på utvärdering av HRQOL och psykologisk hälsa i barn- och ungdomså, när bristen på matstrupsvävnad är stor (long-gap EA). I en nationellt rekryterad kohort barn med long-gap EA har vi observerat att deras sjuklighet, allmänna och sjukdomsspecifika HRQOL efter rekonstruktiv kirurgi vid EA inte är sämre än hos de som opererats med primär direktanastomos och som har en förväntat mildare problematik, men de behöver fler sjukvårdsbehandlingar och mer stöd i skolan. Vi har även funnit att upp mot hälften av barn med long-gap EA i Sverige hade nivåer som indikerade psykisk ohälsa enligt föräldrarnas skattning, vanligen relaterat till hyperaktivitet/koncentrationssvårigheter samt relationer med jämnåriga. Riskfaktorer för sådan psykisk ohälsa var manligt kön, astmadiagnos och sömnproblem. I ledet av detta nationella projekt, pågår en nationellt rikstäckande prospektiv studie för att studera HRQOL och psykisk hälsa hos barn med EA i två transitionsåldrar, när de är i början av skollivet och står inför överföring från barn till vuxensjukvård.

Utifrån mitt arbete i INoEA har jag medverkat till vård och behandlingsrekommendationer för individer med EA. I en internationell arbetsgrupp genomfört en litteraturöversikt och konsensusstudie till grund för rekommendationer i överföring av patienter med EA från barn till vuxensjukvård, som publicerades i Nature Reviews. I denna studie ledde jag arbetsgruppen och arbetet kring HRQOL och psykisk ohälsa. syftar till att

### *Blåsexstrofi-epispadi-komplexet*

I ett nationellt samarbetsprojekt med Karolinska Universitetsjukhuset studerar vi HRQOL hos barn och ungdomar med diagnos inom blåsexstrofi-epispadi komplexet. I projektet ingår att, utveckla och validera en diagnosspecifik livskvalitetsenkät för dessa barn samt kartläggning av deras livskvalitet, psykosocial hälsa, familjepåverkan och hälso- och sjukvårdserfarenheter. Kopplat till detta projekt finns en doktorand. Under 2023 genomförde vi tio fokusgrupper med barn födda med blåsexstrofi-epispadi komplexet och deras föräldrar. Fokusgrupperna spelades in för ljud, har transkriberats och är under dataanalys.

### *Höggradig urinvägsreflux som spädbarn*

Jag är medverkande i ett projekt där föräldraperspektivet vid handläggning av spädbarn med höggradig urinvägsreflux (hVUR) utvärderades, då val av behandling avseende reflux i denna åldersgrupp fortfarande är omdebatterad och saknar entydiga behandlingsriktlinjer. Pågående manuskript baseras på data från fyra standardiserade fokusgrupper med föräldrar till barn med höggradig hVUR, där barnet behandlats antingen med antibiotikaproylax enbart eller kirurgi/endoskopi. Resultatet visade att profylaktisk antibiotikabehandling och risken för urinvägsinfektion har en negativ daglig påverkan på familjen, medan risken för njurskada verkar vara av mindre betydelse för föräldrarna. Oro i samband med kirurgi verkar vara relaterat till ett tillfälle och kunna optimeras med en god vård. Denna artikel skickades till internationell vetenskaplig tidskrift under 2023.

### *Summary*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. The International EA-QOL Group: Dellenmark Blom M, Witt S, Zendejas B, Sabolić I, ..., Abrahamsson K, et al. Establishment of a condition-specific quality-of-life questionnaire for children born with esophageal atresia aged 2-7 across 14 countries. *Front. Pediatr.* 2023 Oct 23;11:1253892.
2. Örnö Ax S, Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, Jönsson L, Gatzinsky V. The association of feeding difficulties and generic health-related quality of life among children born with esophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Aug 9;18(1):237.
3. Dellenmark-Blom M, Reilly C, Öst E, Örnö Ax S, et al. Schooling experiences in children with long-gap esophageal atresia compared with children with esophageal atresia and primary anastomosis: a Swedish study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Aug 7;18(1):233.
4. Krishnan U, Dumont MW, Slater H, Gold BD, ..., Dellenmark-Blom M, et al. The International Network on Oesophageal Atresia (INoEA) consensus guidelines on the transition of patients with oesophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Nov;20(11):735-755.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

Ulrika Svenninghed. Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion--studier om patienters och föräldrars erfarenheter vid funktionell blåsdysfunktion samt vid blåsexstrofi-episodi komplexet. Biträdande handledare Sofia Sjöström, Kate Abrahamsson, Gundela Holmdahl.

### *Huvudhandledare*

1. Sofie Örnö Ax. Projekt. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Kate Abrahamsson. Godkänt halvtidsseminarium 8 november 2023.
2. Ulrika Svenninghed. Projekt. Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion - studier om patienters och föräldrars erfarenheter vid funktionell blåsdysfunktion samt vid blåsexstrofi-epispadi komplexet. Biträdande handledare Sofia Sjöström, Kate Abrahamsson, Gundela Holmdahl.
3. Sara Persson, Health-related quality of life, mental health and behavior difficulties in children with rare and complex pediatric surgical conditions” och genomförs i rikstäckande samt internationella samarbetsstudier som leds av mig som huvudhandledare. Bihandledare är Colin Reilly och Linus Jönsson.

### *Bihandledare*

1. Matilda Bräutigam. Projekt. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Huvudhandledare Kate Abrahamsson. Godkänt halvtidsseminarium 15 juni 2023.
2. Roger Olén. Projekt: Barn och Ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras. Huvudhandledare Kate Abrahamsson.
3. Lotta Andréasson ”Hälsa-relaterad livskvalitet hos barn med myelomeningocele”. Huvudhandledare är Kate Abrahamsson. Övrig bihandledare Marie Andersson.
4. Lana Hadi. Projekt. Vuxna med myelomeningocele, mortalitet, morbiditet och hälsa-relaterade livskvalitet. Kate Abrahamsson. Övrig bihandledare Marie Andersson.

### Huvudman

Sofia Sjöström  
sofia.sjostrom@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Projektbeskrivning avföringsvanor hos friska barn*

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

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

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

Validerade enkäter om toalettvanor, tarm- och blåsfunktion och en 3 dagars avföringsdagbok ifylls upprepat under de första levnadsåren. Vid 2 samt 6 månaders ålder utförs anorektal manometri med en skonsam och sensitiv tryckmätning, HRAM, (High Resolution Anorectal Manometry) för kartläggning av koordination/dyskoordination av tarmtömning och vid vilken ålder den anorektala inhibitionsreflexen tidigast kan påvisas hos friska. Abdominellt ultraljud av rektum och urinblåsa utförs vid 2 månader, 6 månader, 1 år, 4 år samt 7 år. Studien bidrar med viktigt normalmaterial. Vi kan därmed bättre utvärdera kirurgiska resultat och styra behandling. Vi kan lättare hitta avvikelser från det normala och snabbare hjälpa barn med

funktionell förstoppning och identifiera prognostiskt gynnsamma och ogynnsamma faktorer. Inklusion till studien avslutad. Första artikeln publicerades 2022 (High-Resolution Anorectal Manometry-A Prospective Cohort Study in Healthy Infants. Cathrine Gatzinsky, Staffan Redfors, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;74(3):e57-e64) och ytterligare två artiklar i studien samt en avhandling har publicerats 2023. Studien fortsätter och datainsamling pågår. Ytterligare två manuskript är under bearbetning.

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

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

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

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

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Cathrine Gatzinsky, Ulla Sillén, Sarah Thornberg, Sofia Sjöström. Bowel habits in healthy infants and the prevalence of functional constipation, infant colic and infant dyschezia. Acta Paediatrica 2023 Jun;112(6):1341-1350.
2. Cathrine Gatzinsky, Ulla Sillén, Helena Borg, Håkan Boström, Kate Abrahamsson, Sofia Sjöström. Transabdominal ultrasound of rectal diameter in healthy infants: a prospective cohort study during the first years of life. Journal of Paediatrics and Child Health 2023 Sep;59(9):1021-1027.
3. Ulla Sillén, Sverker Hansson, Sandra Jernmark, Sofia Sjöström, Per Brandström. Longitudinal Follow-up of bladder function in children who participated in the Swedish Reflux Trial Journal of Pediatric Urology Epub 2023 Aug 25.

##### *Pågående doktorandprojekt*

###### *Huvudhandledare*

1. Cathrine Gatzinsky, Projekt 'Avföringsvanor och funktionell förstoppning - prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun'. Disputation genomförd juni 2023. Fakultetsopponent Prof Marc Benninga Amsterdam UMC Biträdande handledare: Ulla Sillén samt Helena Borg.
2. Jakob Bäckstrand, Projekt 'Postnatalet utfall efter antenatal hydronefros samt långtidsuppföljning av behandlingsalternativ vid höggradig spädbarnsreflux' Biträdande handledare Josefin Nordenström samt Ylva Carlsson.



*Bihandledare*

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

### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

### I. Utveckling av laboratorieanalyser anpassade för barn

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

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

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

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

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

Genom modern neonatalvård räddas allt mindre barn och barn som är mycket för tidigt födda. Hur nedregleringen av binjurens hormonproduktion ser ut hos prematurfödda barn är inte känt. Vi har följt en kohort av totalt 168 barn (99 pojkar, 69 flickor) födda lätt prematura i graviditetsvecka 32.0–36.9, vilka rekryterats till en population-baserad studie på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg från september 2002 till juni 2004. Vår nyligen publicerade data visar att lätt prematurfödda pojkar födda små för sin gestationsålder (SGA) har en avvikande könssteroidprofil som spädbarn. De pojkar som växt i kapp bäst till 2 års ålder hade högst androgenkoncentration vid 10 månaders ålder. Hos pojkar födda SGA saknades en postnatal topp i DHT under mini-puberteten. Samtliga hormonanalyser för flickorna upp till 1 års ålder är slutförda och sammanställning pågående. Våra nyligen publicerade resultat från studien av pojkar i åldrarna 5 tom 10 år visar ett starkt samband mellan låg födelsevikt och höga könssteroid koncentrationer vid 10 års ålder.

### III. Flickor med prematur thelarche

Tidig uppkomst av bröstutveckling hos en ung tjej är vanligtvis ett godartat och isolerat prepubertalt tillstånd, dvs prematur thelarche, men kan ibland vara progressiv och det första tecknet på pubertas praecox, som antingen beror på en benign form med sen nedreglering av HPG-axeln efter födelsen/ mini-puberteten eller en patologisk form av tidig pubertet. Serum- östradiol koncentrationer är en möjlig biokemisk markör för att skilja mellan godartade och patologiska former av bröstutveckling, där vi i en tidigare studie definierat en övre cut-off gräns för ”klassisk” prematur thelarche till 31 pmol/L, bestämd med extraktions-RIA. Vi skall i en metodjämförelsestudie verifiera den cut-off gräns som utarbetats med extraktions-RIA för bestämningar med masspektrometri-baserad teknik som nyligen ersatts som rutinmetod. Av de prover som kommit till Tillväxtlab för utredning av prematur thelarche (ca 10%) under 2018-2021 har den provvolym sparats som blivit över efter extraktions-RIA analys. Jämförande analys med masspektrometri-baserad teknik (GC-MS/ MS) slutfördes under 2022 och resultat är nu under bearbetning.

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

Flickor med dåligt fungerande äggstockar behöver hjälp att komma i puberteten och sedan behålla sin sekundära könskaraktäristika. Ungefär hälften av de flickor som är i behov av pubertetsinduktion har Turner syndrom (45X). Turners syndrom leder till kortväxthet och primär ovarieinsufficiens, där enbart ca 15% får en spontan menarche. Att födas med Turner syndrom får långsiktiga hälsokonsekvenser med betydande ökning av sjuklighet och dödlighet. De första östrogenbehandlingarna i Sverige var med syntetiskt östrogen. Dessa orala preparat hade många nackdelar. Orala östrogen passerar levern och måste därför ges i höga doser för att preparatet skall ha effekt. Biotillgängligheten varierar också kraftigt vid oral tillförsel. Syntetiska preparat går ej heller att koncentrations-bestämma i blod och osäkerheten var därför stor hur mycket östrogen som var fysiologiskt att ge. I rädsla att flickor genom pubertetsinduktion och för höga östrogendoser skulle stanna i längdtillväxt för tidigt och därmed bli kortväxta startades behandling med östrogen flera år, uppemot fem år senare än medelåldern för en spontan pubertet. Detta ledde många ggr till utanförskap under tonåren hos dessa flickor. På 1990-talet lanserades östrogenplåster för postmenopausala kvinnor i matrixtyp. Östrogen koncentrationen i dessa plåster är dock ca 10 ggr för hög för att användas för pubertetsinduktion på flickor. Vi var pionjärer med att klippa östrogenplåster i små bitar och därmed inducera puberteten hos flickor med hypogonadism. Behandlingsformen var revolutionerande på det sätt att den härmar fysiologin både avseende substans, dos och dygnsrytm. Sedan 2001 är denna behandlingsform norm i Sverige. Originalmanuset är väl citerat i vårdprogram för Turner Syndrom samt flera internationella guidelines för flickor/ kvinnor med primär ovarieinsufficiens.

Under åren 1987-2011 genomfördes fyra nationella multicenterstudier (TNR 87-052-01, TNR 88-072) på 132 flickor med Turner syndrom. Ålder vid start av tillväxthormon (GH)- behandling var 3-9 år (ung; n=79) eller 9-16 år (gammal; n=53). Flickor behandlades med GH 33 eller 67 µg/kg/dag tillsammans med oralt etinylöstradiol (2/3) eller transdermalt östradiol-plåster (1/3).

Resultaten publicerades 2023 och visar att alla fyra behandlingsgrupperna nådde vuxenlängd inom normalområdet, där de med högst dos GH och start mellan 9-16 år blev längst (159,9 cm, total vinst i SDS 1,55) med vuxenlängd vid 17,2 år. Sämst utfall hade de med lägre GH-dos och start sent, med 156,5 cm vid 18,5 års ålder. Yngre ålder vid diagnos och högre GH-dos tillåter puberteten/östrogenstart vid normal ålder

och uppnådd normal vuxenlängd vid normal ålder.

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

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

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

Blodprover är sparade årligen på 98 barn i en randomiserad klinisk prövningsstudie – GH maintenance. Prover är tagna varje år under GH-behandling, men fokus är åren innan man kliniskt ser att puberteten startat och åren efter. Könsteroid-koncentrationerna matchas mot tidigare utvecklade referensintervall för att utvärdera om det föreligger en hormonell/ fysiologisk pubertetstart hos de patienter som har förhöjda IGF-1 i relation till sin kliniska / fysiska pubertetstatus. Analys av könsteroider slutfördes under 2023. Sammanställning av data är pågående.

### *Summary in English*

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

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, Karlsson A-K, Nilsson S, Allvin K, Ankarberg-Lindgren C. Pre- and peripubertal sex steroids are inversely associated with birth weight in preterm boys. *Clin Endocrinol.* 2023;98:342-350.
2. Kriström B\*, Ankarberg-Lindgren C\*, Barrenäs M-L, Nilsson K, Albertsson-Wikland K. Normalization of puberty and adult height in girls with Turner syndrome: results from the Swedish Growth Hormone trials initiating transition into adulthood. *Front Endocrinol.* 2023;14:1197897. \*shared first authorship.
3. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, Ankarberg-Lindgren C. Mini review shows that a testicular volume of 3 mL was the most reliable clinical sign of pubertal onset in males. *Acta Paediatr.* 2023; 112:2300-2306.
4. Ankarberg-Lindgren C, Becker C, Svala E, Ryberg H. Methodological considerations in determining sex steroids in children: Comparison of conventional immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2023;62(1):85-96.



### Huvudman

Malin Berghammer  
malin.berghammer@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

Hjärtebarnsfonden  
Högskolan Väst  
South Africa - Sweden  
University Forum  
Kraftstaden

Forskningen inryms inom tre områden:

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

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

#### Sammanfattning

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

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

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

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

#### Sammanfattning

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

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

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

#### *Sammanfattning*

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

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Moons P, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Yang HL, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Oechslin E, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, et al; APPROACH-IS consortium. Patient-reported outcomes in the aging population of adults with congenital heart disease: results from APPROACH-IS. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2023;22(4):339-344.
2. Svensson B, Liuba P, Wennick A, Berghammer M "The only thing I wonder is when I will have surgery again" - Everyday life for children with right ventricle outflow tract anomalies during assessment for heart surgery - CORRIGENDUM. *Cardiol Young.* 2023;33(3):402.
3. Svensson B, Liuba P, Wennick A, Berghammer M. "The only thing I wonder is when I will have surgery again": everyday life for children with right ventricle outflow tract anomalies during assessment for heart surgery. *Cardiol Young.* 2023;33(3):396-401.

##### *Pågående doktorandprojekt*

###### *Huvudhandledare*

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

###### *Bihandledare*

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

### Huvudman

Per Brandström

### Medarbetare

Sverker Hansson

Eira Stokland

Frida Dangardt

Kerstin Lagerstrand

Magnus Lindén

Catharina Svanborg, Lund

Therese Rosenblad, Lund

### Finansiärer

Frimurare

Barnhusdirektionen

Stiftelsen Drottning Silvias

barn- och ungdomssjukhus

forskningsfond

Stiftelsen Professor Lars-

Erik Gelins Minnesfond

Stiftelsen för njursjuka

Göteborgs Läkaresällskap

Bertil och Berit Adströms

forskningsstiftelse

FoU Västra Götaland

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

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

#### *Summary*

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

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Sillen U, Hansson S, Jernmark S, Sjöstrom S, Brandström P. Longitudinal follow-up of bladder function in children who participated in the Swedish Reflux Trial. J Pediatr Urol. 2023; Epub:Aug 25.



2. Bergdahl E, Westphal Ladfors S, Linner C, Brandström P, Hansson S, Dangardt F. Longitudinal follow-up on vascular morphology and function in children with kidney transplants. *Acta Paediatr.* 2023;112(3):557-568
3. Ekman-Joelsson B M, Brandström P, Allen M, Andersson B, Wähler H, Mellgren K, Ekwall O. Immunological differences between heart- and kidney-transplanted children: a cross-sectional study. *Cardiol Young.* 2023;33(5):787-792
4. R Schild, S Dupont, J Harambat, E Vidal, et al. Disparities in treatment and outcome of kidney replacement therapy in children with comorbidities: an ESPN/ERA Registry study. *Clinical Kidney Journal,* 2023;16(4):745–755

### Huvudman

Jovanna Dahlgren  
jovanna.dahlgren@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

### Sammanfattning

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

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

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

insulinkänslighet. Våra resultat pekar på att detta medieras via påverkan på bakteriesammansättningen i tarmen och munhålan, men vi saknar data om kausalsamband.

## II. Prevention barnfetma (PBF)

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

## III. Behandling av barnobesitas

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

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

I de mycket svåra behandlingsresistenta obesitasfallen har vi erbjudit ungdomarna kirurgisk behandling inom Adolescent-Morbide-Obese-Surgery (AMOS) studien under nationell ledning av kirurg och professor Torsten Olbers. Långtidsdata visar att merparten av de dryga 120 ungdomar som opererats för obesitas i barnåren fortsätter behålla viktnedgången mer än tio år efter operation och jämfört med icke-opererade har de en positiv social situation med partnerförhållande, genomgången skola och arbete. En minoritet av patienterna har delvis ökat i vikt och här studerar bland annat doktorand Anna Björk predikterande variabler inkluderat neuropsykiatri och psykosociala effekterna av kirurgin.

#### IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn

En majoritet av kända syndrom är associerade med kortvuxenhet utan att barnet är tillväxthormonbristigt, medan man känner till att vissa syndrom har dysreglering i dygnssekretionen av tillväxthormon. I egenskap av nationellt kunskapscentrum för barn med tillväxtrubbningar och registerhållare av det nationella kvalitetsregistret för tillväxthormonbehandling hos barn, har vi mångåriga data från barn behandlade med tillväxthormon. Inom forskargruppen pågår flera studier för att optimera den individuella tillväxthormonbehandlingen, för att varken över- eller underbehandla barn med tillväxthormon. Efter en något hög initial tillväxthormondos för att öka återhämtningstillväxten, har vi övertygade data om att barn vid s.k. underhållsfasen av tillväxthormonbehandling innan pubertetsstart bör justera ner den initial höga dos baserat på serumnivåer av tillväxtfaktorer. Doktorand Helena Ly har utvärderat ett decenniums individualiserad behandling baserat på validerade prediktionsmodeller och nya modeller av underhållsbehandling håller på att tas fram med hjälp av machine-learning teknik.

Vidare har vi studerat effekterna av tillväxthormonbehandling, pubertetsutveckling samt hur dessa påverkar uppnådd slutlängd på basen av genetisk potential hos individer med Turner, Noonan, Prader-Willi syndrom (PWS) respektive Silver-Russell syndrom (SRS). Tidigare doktoranden Kjersti Kvernebo Sunnergren har publicerat data från patienter med SRS, där alla patienterna har en god tillväxtrespons av hormonbehandling fram till pubertet men under puberteten bromsas hastigt tillväxten in med rejäl påverkan på slutlängd hos hälften av studerade patienterna. Tack vare validerad masspektrometriteknik in-house, har vi kunnat följa longitudinellt både gonadernas och binjurarnas utveckling samt funktion på ett dussin pojkar med SRS till slutlängd. Här har vi funnit att könshormonet östradiol tidigt under förpubertet produceras i så höga nivåer att skelettåldern accelererar och slutning av tillväxtzonerna uppnås alldeles för tidigt med negativ effekt på slutlängd. I samarbete med gastroenterologerna Robert Saalman och Hans Törnblom har examensarbetare Miriam Petersson och postdoc Nataliia Muz studerat om snabb viktsutveckling av modern PEG-behandling leder oftare till för tidig uppnådd slutlängd och om särskilda nutritionsmodaliteter leder till mer gastrointestinala besvär som vuxen. Examensarbetare Nina Johansson har studerat metabola svaret hos barn med PWS som behandlats med tillväxthormon. Fler data från nationella tillväxthormonregistret behövs för att ta fram bättre prediktionsmodeller för slutlängd hos PWS.

##### *Summary in English*

This application addresses major medical needs and challenges in the growing child. The well-known increase in child obesity is of main concern as it has health, social and economic implications for the individual and the society. The risk of developing the metabolic syndrome and cardiovascular disease occurs already during adolescence. It is therefore of major importance to find the risk factors for obesity and the metabolic syndrome and identify children at risk contributing to effective prevention. In two large population studies followed prospectively from birth, we study interactions between genetics, nutrition, microbiota perinatal events and lifestyle for the development of metabolic syndrome. Multivariate models have been developed to identify high-risk groups for the metabolic syndrome.

Treatment of established obesity in children is an area that has explode in interest the last years. Until now lifestyle changes have been used, but we have ongoing studies evaluating the metabolic effect of new therapeutic tools, such as treatment with psychostimulants in obese children with newly diagnosed ADHD or teenage obese children surgically treated within AMOS studies. Ten years after surgery there was a substantial difference between those that performed surgery and those conventionally treated, with a better outcome based on social adaptation and achieved educational results. However, some few experience low bone mineral density five year post-surgery. This and other aspects are further examined up to ten years after surgery. Hopefully these data can contribute to a more precision-based treatment approach.

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

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Janson A, Järholm K, Sjögren L, Dahlgren J, Beamish AJ, Gronowitz E, Olbers T. Metabolic and Bariatric Surgery in adolescents - for whom, when, and how? *Horm Res Paediatr.* 2023;96:609-619.
2. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, Karlsson A-K, Nilsson S, Allvin K, Ankarberg-Lindgren C. Pre- and peripubertal sex steroids are inversely associated with birth weight in preterm boys. *Clin Endocrinology (Oxf)*, 2023; 98:342-350.
3. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguzewski M, Cianfarani S, Dahlgren J et al. International consensus guideline on SGA: Etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocrine Review* 2023;44:539-565.
4. Ly H-J, Lindberg A, Fors H, Dahlgren J. Comparison of two prediction models in a clinical setting to predict growth in prepubertal children on recombinant growth hormone. *Growth Hormone & IGF Research.* 2023;68:101523.
5. Järholm K, Jansson A, Peltonen M, Neovius M, Gronowitz E, Engström M, Laurenus A, Beamish AJ, Dahlgren J, Sjögren L, Olbers T. Metabolic and bariatric surgery versus intensive non-surgical treatment for adolescents with severe obesity (AMOS2): a multi-centre, randomised, control trial in Sweden. *The Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:249-260.
6. Ording Muller LS, Adolfsson J, Forsberg L, Bring J, Dahlgren J, Domeij H, Gornitzki C, Wernersson E, Odeberg J. Magnetic resonance imaging of the knee for chronological age estimation-a systematic review. *Eur Radiol.* 2023;33:5258-5268.
7. Beamish AJ, Dengel OH, Palzer EF, Gronowitz E, Kelly AS, Dengel DR, Rudser KD, Brissman M, Olbers T, Dahlgren J, Flodmark CE, Marcus C, Ryder JR. Changes in adipose tissue distribution and relation to cardiometabolic risk factors after Roux-en-Y gastric bypass in adolescents. *Surg Obes Relat Dis.* 2023; 9:1154-1161.
8. Malmborg JS, Roswall J, Almquist-Tangen G, Dahlgren J, Alm B, Bergman S. Associations between pain, health, and lifestyle factors in 10-year-old boys and girls from a Swedish birth cohort. *BMC Pediatr.* 2023;23:328.
9. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, Ankarberg-Lindgren C. Mini review shows that a testicular volume of 3 mL was the most reliable clinical sign of pubertal onset in males. *Acta Paediatr.* 2023;112:2300-2306.
10. Fast K, Wentz E, Roswall J, Strandberg M, Bergman S, Dahlgren J. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism in 12-year old children: a population-based cohort.. *Dev Med Child Neurol.* Epub 2023 Sep 22.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet, professor Elisabet Wentz, GU. Planerad disputation 2025.
2. Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Bihandledare: professor Stefan Bergman, och professor Elisabet Wentz, GU. Planerad disputation 2025.
3. Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Bihandledare: Med Dr Hans Fors, GU. Planerad disputation. 2025.
4. Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet, och Med Dr Lovisa Sjögren, GU. Planerad disputation 2025.

#### *Bihandledare*

1. Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare professor Torsten Olbers, Linköping universitet.
2. Alexandra Lind: Måttlig prematuritet, låg vikt och preeklampsi – inverkan på morfologiska, metabola och vaskulära tillstånd. Huvudhandledare professor Marita A Grönlund, Örebro universitet.

3. Karin Dahlin: Vad predisponerar anorexia nervosa? Huvudhandledare professor Elisabet Wentz, GU, övrig bihandledare docent Kajsa Järholm, Lunds universitet.
4. Malin Örn: Adolescents with severe obesity – the experiences of undergoing treatment. Huvudhandledare Lovisa Sjögren, övrig bihandledare docent Kajsa Järholm.
5. Gabriella Seidal: Tidiga påverkansfaktorer för kroppssammansättning och metabola syndromet under skolåren.

*Postdoc*

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



### Huvudman

Olov Ekwall  
olov.ekwall@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling

#### Sammanfattning

Bristande reglering av immunsystemet blir mer och mer erkänd som en bidragande orsak till sjukdomar. Inte bara som en huvudsaklig orsak till klassiska sjukdomar som involverar immunsystemet som tex autoimmuna sjukdomar utan även som en bidragande orsak till många vanliga folksjukdomar som tex åderförkalkning och cancer. Mekanismerna bakom den bristande immunregleringen är flera och i huvudsak okända. Ett vanligt problem är att immunsystemets tolerans för kroppsegna strukturer är förändrad. Detta kan tex leda till att immunsystemet förstör organ eller förändrar deras funktion. Den immunologiska toleransen utvecklas till stor del i thymus (brässen) där t-cellerna mognar och självreaktiva t-celler sorteras bort eller utvecklas till regulatoriska t-celler. Trots att thymus är ett viktigt organ för upprätthållandet av den immunologiska toleransen saknas behandlingsmetoder som påverkar thymus funktion. I forskningsgruppen drivs ett tiotal projekt som har som gemensam nämnare att skapa ny kunskap kring utvecklandet av den immunologiska toleransen i thymus vilket i slutänden kan möjliggöra utvecklandet av nya metoder för diagnostik och behandling. I projekten integrerar vi kliniska och experimentella studier av patienter, cellsystem och djurmodeller.

#### Exempel på några aktuella projekt:

- Thymektomi. Vid operationer av vissa medfödda hjärtfel tas thymus bort i samband med operationen. I kliniska, experimentella och epidemiologiska studier av patienter där thymus opererats bort i nyföddhetsperioden undersöker vi förekomsten av sjukdomar relaterade till immunsystemet samt bakomliggande mekanismer.
- 22q11-deletionssyndromet. Patienter med 22q11-deletionssyndromet har i varierande omfattning liten thymus, låga antal T-lymfocyter, infektionskänslighet och autoimmunitet. Genom patientstudier, experimentella studier av human thymusvävnad och studier av transgena möss undersöker vi bakomliggande mekanismer, sjukdomens naturalförlopp och nya diagnostiska markörer.
- Thymosexosomer. Exosomer är små cellbubblor som kan fungera som budbärare mellan olika celler. I projektet används human thymusvävnad, cellodlingar och försöksdjur för att undersöka om thymosexosomer kan användas för att inducera antigenspecifik immunologisk tolerans som möjlig behandling vid autoimmuna sjukdomar.
- B-celler i thymus. Thymus är framför allt ett organ där t-celler utvecklas, men det finns också en relativt stor population b-celler som skiljer sig från b-cellerna i blodet. Vi studerar egenskaper och funktion av b-celler i human thymus.
- Könsskillnader i thymusfunktion. I projektet prövas hypotesen



att könsskillnader i den centrala toleransutvecklingen i thymus bidrar till den högre frekvensen autoimmuna sjukdomar hos kvinnor jämfört med män. Två principiellt olika bakomliggande mekanismer för könsskillnaden undersöks genom studier av human thymus och musmodeller; dels effekter av könshormoner på epitelceller i thymus och dels effekter av avvikande X-inaktivering i thymocyter hos kvinnor.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Lundtoft C, Eriksson D, Bianchi M, Aranda-Guillén M, Landegren N, Rantapää-Dahlqvist S, Söderkvist P, Meadows JRS; DISSECT Consortium; ImmunoArray Consortium; Swedish Addison Registry Study Group; Bensing S, Pielberg GR, Lindblad-Toh K, Rönnblom L, Kämpe O. Relation between HLA and copy number variation of steroid 21-hydroxylase in a Swedish cohort of patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2023 Aug 2;189(2):235-241.
2. Aranda-Guillén M, Røyrvik EC, et al; Norwegian Addison Registry Study Group, The Swedish Addison Registry Study Group; Husebye ES, Kämpe O, Wolff ASB, Bensing S, Johansson S, Eriksson D. A polygenic risk score to help discriminate primary adrenal insufficiency of different etiologies. *J Intern Med.* 2023 Jul;294(1):96-109.
3. Maccari ME, Wolkewitz M, Schwab C, ..., Ekwall O, et al; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jun 28:S0091-6749(23)00812-6.
4. Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, ...; COVID Human Genetic Effort; COVDeF Study Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Orchestra Working Group; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group; et al. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *Genome Med.* 2023 Apr 5;15(1):22.
5. Gudmundsdottir JA, Thorgeirsdottir S, Lundbäck V, ..., Ekwall O, Lindgren S. Normal neonatal TREC and KREC levels in early onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2023 Apr; 249:109277.
6. He Y, Ge C, Moreno-Giró À, ..., Ekwall O, Zubarev RA, Holmdahl R. A subset of antibodies targeting citrullinated proteins confers protection from rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2023 Feb 8;14(1):691.
7. Albinsson S, Lingblom C, Lundqvist C, ..., Ekwall O, Wennerås C. Distinct populations of eosinophils in the human thymus with capacity to modulate thymocyte maturation. *Immunology.* 2023 May;169(1):57-68.
8. Israni M, Nicholson B, Mahlaoui N, ..., Berg S, Soler-Palacin P, Burns SO, Campbell M; RITA-ERN Transition Working Group Consortium. Current Transition Practice for Primary Immunodeficiencies and Autoinflammatory Diseases in Europe: a RITA-ERN Survey. *J Clin Immunol.* 2023 Jan;43(1):206-216.

### *Disputation*

Jenny Lingman-Framme, 5 maj, 2023. Thymus dysfunction in the 22q11 deletion syndrome, Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Anders Fasth, Solveig Oskarsdottir.

### *Pågående doktorandprojekt*

1. Viktoria Hennings. Translationella studier av könsskillnader i central toleransutveckling i thymus och dess betydelse för utvecklandet av autoimmuna sjukdomar. Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Åsa Tivesten, Esbjörn Telemo och Mattias Svensson.

### Huvudman

Anders Fasth  
anders.fasth@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland

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

#### Sammanfattning

Gruppen bedriver klinisk forskning inom pediatrik immunologi – medfödda immunbrister, autoinflammatoriska sjukdomar och reumatiska sjukdomar. Dessa sjukdomar är sällsynta, kroniska och kan ge stora funktionsnedsättningar. De medför stora sociala konsekvenser och är i vissa fall dödliga samt har sin etiologi i ett defekt fungerande immunsystem. Syftet med vår forskning är att bidra till förbättrad överlevnad och förhindra skada, funktionsnedsättning och lidande, samt att ge barnen möjlighet att som vuxna leva ett gott och långt liv, fullt delaktiga i samhället. För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes. Denna forskning har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. Primära immundefekter inom det medfödda och adaptiva immunsystemet studeras särskilt och representeras av autoinflammatoriska sjukdomar respektive thymusfunktionen vid 22q11-deletionssyndromet. Epidemiologisk forskning ger för juvenil idiopatisk artrit (JIA) kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer och prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. För JIA ger de under lång tid följda populationsbaserade materialet möjlighet till fortsatt forskning kring unga vuxna reumatikers överdödlighet i hjärtkärlsjukdom, diabetes, malignitet och integrering i samhället.

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

Epidemiologisk forskning ger för barn med JIA kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer, prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. En nordisk populationsbaserad kohort med drygt 500 personer är följd under mer än 25 år. Vi studerar prognos, prognosmarkörer, klassificering, komplikationer som överdödlighet i hjärtkärlsjukdom och diabetes. En svensk populationsbaserad studie har 20-årsuppföljningen visat att cirka 50% var i remission och att personerna hade lägre livskvalitet än genomsnittet. Den nordiska kohorten har under åren resulterat i flera publikationer och avhandlingar. Under det gångna året har planeringen skett för omfattande ny uppföljning 28 – 30 år efter insjuknandet. Vår uppföljning vid 18 år efter insjuknandet visar att ungefär hälften av personerna som insjuknat i JIA är i remission efter 18 år, men att detta är inte alltid samma personer som var i remission 8 år efter insjuknandet. Likaså finner vi att en stor andel av de med fortsatt aktiv sjukdom har förlorat kontakten med sjukvården i samband med övergången till vuxenvården. Käkleden är särskilt drabbad där 60% har engagemang av leden i vuxen ålder med t.ex. minskad gapförmåga och skador i leden. Vidare har en matematisk modell utvecklats som prognostiskt verktyg.

I vår nya planerade uppföljning planeras att undersöka särskilt faktorer som socioekonomiskt utfall, smärta, trötthet, prognos för irit, kardiovaskulär samsjuklighet och jämförelse av prognos för grupper där diagnoskriterier är olika för barn och vuxna (psoriasisartrit, ankyloserande spondylartrit/entesitrelaterad artrit). I projektet ingår för närvarande tre doktorandprojekt: ett svenskt med Maria Ekelund och två finska om bl. annat komorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar samt transition till vuxenvården. Ytterligare doktorander och postdocs planeras ingå i 28-30-årsuppföljningen

### **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. Antibiotikabehandling före och efter diagnos av PFAPA jämfört med kontroller har analyserats och kommer att publiceras under året. Se också Stefan Bergs rapport om autoinflammatoriska sjukdomar.

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

För de primära immunbristerna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes, samt resultat och prognos vid allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Internationellt samarbete är viktigt då de enskilda sjukdomarna är mycket sällsynta. Internationella riktlinjer för diagnos, behandling och uppföljning för barn, respektive vuxna med 22qdeletions-syndromet har publicerats (SÓ), liksom prenatal screening för samma syndrom. Se också Olov Ekwalls rapport om thymus roll.

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

#### *Summary*

The group does research within pediatric immunology – inborn errors of immunity, autoinflammatory disorders and pediatric rheumatology. All diseases are rare, chronic and can give severe dysfunction. They have import social impact and are sometimes lethal as well as have their etiology in a dysfunctional immune system. The overall aim of the present research is to add to improved survival and prevent disability, loss of function and give the children possibility to grow into adulthood with capacities to take part in society fully. This research has given/gives new insight about the normal function of the immune system; results that have impact on the understanding of the etiology of common disorders and their treatment.

Primary immunodeficiencies within the native and the adaptive immune system are specifically studied and are represented by autoinflammatory diseases and the function of thymus in 22q11 deletion syndrome, respectively. Epidemiologic research of JIA gives knowledge about frequency, clinical presentation, outcome, caring needs, and results of therapeutic intervention. The population-based cohorts followed over long time give opportunity to research about the increased frequency of cardiovascular disease, diabetes and malignancies among patients with chronic arthritis.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Wahren Borgström E, Edvinsson M, Pena Perez L, Norlin A-C, Hansen S, Fasth A, et al. Three adult cases of STAT1-gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis treated with JAK inhibitors. *J Clin Immunol.* 2023; 43:36–150.
2. Brix N, Glerup M, Foell D, Kesselc C, Wittkowski H, Berntson L, Fasth A, et al and the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR) group. Inflammatory biomarkers can differentiate ALL with arthropathy from JIA better than standard blood tests. *J Pediatr* 2023; 258:113406

3. Lévy R, Gothe F, Momenilandi M, ..., Fasth A, et al. Human CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than CD28 deficiency. *J Exp Med* 2023 Feb 6;220(2):e20220275.
4. Nichele S, Bonfim C, Daririgo Jr L, ..., Fasth A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Telomere Biology Diseases: A Retrospective Single-Centre Cohort Study. *Eur J Haematol*, 2023; 111:423-431.
5. Schubert-Hjalmarsson E, Fasth A, et al. Central Sensitization in Adolescents with Generalized Hypermobility Spectrum Disorder or Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome – a feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2023; 14:9:97.
6. Maccari ME, Wolkewitz M, Schwab C, ..., Fasth A, et al and the European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152:984-996.
7. Rydenman K, Sparud-Lundin C, Karlsson-Bengtsson A, Berg S, Fasth A, Wekell P. Tonsillectomy reduces the family impact of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and improves health-related quality of life of affected children. *Orph J Rare Dis* 2023;18:153.
8. Foell D, Saers M, Park C, ..., Fasth A, et al. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle enhanced immuno-turbidimetric assay (sCAL turbo) helps to differentiate SJIA from other diseases in routine clinical laboratory settings. *Mol Cell Pediatr*. 2023;10:14.
9. Kelk P, Fasth A, Lif Holgerson P, M Sjöström M. Successful complete oral rehabilitation of a patient with osteopetrosis with extensive pre-treatments, bone grafts, dental implants and fixed bridges: a multidisciplinary case report. *BMC Oral Health*. 2023;23:940.
10. Freud LR, Galloway S, Crowley TB, ...Óskarsdóttir S, et al. Prenatal vs postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome: cardiac and noncardiac outcomes through 1 year of age. *Am J Obstet Gynecol*. 2023:S0002-9378(23)00611-7.
11. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Boot E, Óskarsdóttir S, Yuen RKC. Approaches to studying the impact of 22q11.2 copy number variants. *Am J Hum Genet*. 2023 Jul 6;110(7):1216-1218.
12. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley T, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2023 Mar;25(3):100338.
13. Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2023;25:100344.
14. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J, Swillen A, Crowley TB, Loo JCY, Lairson LA, Óskarsdóttir S, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes (Basel)*. 2023;14:160.
15. Sundqvist M, Christenson K, Wekell P, Björnsdóttir H, Dahlstrand Rudin A, Sanchez Klose FP, Kallinich T, Welin A, Björkman L, Bylund J, Karlsson-Bengtsson A, Berg S. Severe chronic non-bacterial osteomyelitis in combination with total MPO deficiency and responsiveness to TNF $\alpha$  inhibition. *Front Immunol*. 2023;14:1233101.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

1. Maria Ekelund (huvudhandledare Lillemor Berntson)
2. Karin Rydenman (Huvudhandledare Per Wekell)
3. Elke Schubert Hjalmarsson (Huvudhandledare Mari Lundgren)

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

1. Suvi Peltoniemi, Helsingfors universitet. Disputation planerad 2024
2. Katriina Mikola, Helsingfors universitet



### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

Nationellt samarbetsprojekt för prospektiv datainsamling och kartläggning av HL-A och andra riskgener, diabetesspecifika antikroppar, C-peptid samt koppling till genetiska riskfaktorer såsom CVD, övervik/fetma och autoimmun sjuklighet. Med denna studie avser vi att öka förståelsen kring vilka faktorer som bidrar till att barn och ungdomar insjuknar i olika typer av diabetes. Vi använder tillgänglig teknik för att identifiera och klassificera nydebuterad diabetes, såväl primär som sekundär hos barn mellan 0-18 år enligt ADA/ WHO's klassificeringssystem. Vi identifierar vilka markörer som bäst diskriminerar mellan olika former av diabetes och därigenom snabbast gör att patienterna får en optimal behandling.

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

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

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

### Diabetes Ketoacidosis, DKA

Denna nationella och regionala studie var initialt ett doktorandprojekt som syftade till att fånga olika delar av DKA-problematiken. Tre epidemiologiska artiklar är publicerade, en är submittad och nu efter disputation december 2023 (Johan Wersäll) arbetas på en studie där avsikten är att undersöka neuroskademarkörer och utveckling av hjärnödem vid DKA.

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

## **SweBoneDiab**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vi har kunnat visa att 1D 1H NMR spektroskopi av insulin, kombinerat med minimal preanalytisk preparation kan användas för snabb koncentrationsbestämning och detektion av variationsavvikelser samt också för att bestämma vilka tillsatser som finns i lösningen. Våra fynd ifrågasätter den gängse kvalitetsmetoden (reverse-phase HPLC) där bara koncentrationen kan mätas. Vi har etablerat internationella kontakter inom området och gått vidare med kvalitetssäkringsundersökningar av insulin som förvarats under osäkra förhållanden i länder utan tillgång till kylskåp och tillförlitliga leveransvägar. En artikel om detta insulinkvalitetsarbete är publicerad i Lancet Diabetes and Endocrinology och ytterligare kvalitetsundersökningar med hjälp av NMR och andra avancerade nya tekniker pågår.

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

## **SWEET Study**

Sweet study är en sedan 2008 pågående, internationell studie, ursprungligen ett EU-projekt, med huvudsaklig målsättning att upprätta globala Centres of References och genom jämförelser av olika utfalls-

och processmått inom diabetesvården sprida kunskap om förbättringsstrategier. Vår enhet är det enda i Sverige och ett av de första certifierade SWEET Centre of Reference där vi kan bidra med unikt goda data till SWEET.

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

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

Syftet med denna studie är att studera hur artificiell intelligens (AI) kan användas på existerande data för att identifiera 1) individer som har risk att utveckla typ 1 diabetes, och 2) de individer med stadium 1-2 som skulle ha mest nytta av prevention eller tidig terapeutisk intervention. Det huvudsakliga syftet är att med hjälp av projektet kunna hitta metoder för en storskalig screening av typ 1 diabetes och kanske kunna expandera screeningsmöjligheter till andra autoimmuna sjukdomar. Ett antal nya läkemedel finns snart tillgängliga på den internationella marknaden och inom ASSET arbetas också på att med stöd av Socialstyrelsen finna organisatoriska förutsättningar för en generell populationscreening.

The purpose of the project is to study how artificial intelligence (AI) techniques can be applied to learn from existing data to identify (i) individuals at risk of developing T1D, and (ii) individuals with upcoming/new diagnosed T1D that would benefit the most from precision prevention or early intervention with therapeutic approaches. The ultimate goal of the project is to pave the way for implementation of screening at larger scale, and for expansion to other autoimmune diseases.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Swolin-Eide D, Forsander G, et al. Circulating microRNAs in young individuals with long duration type 1 diabetes in comparison with healthy controls. *Scientific reports* 2023;13:11634.
2. Jasaman Tojjar, Matti Cervin, Emma Hedlund, Qefsere Brahimi, Gun Forsander, et al. Sex Differences in Age of Diagnosis, HLA Genotype, and Autoantibody Profile in Children With Type 1 Diabetes *Diabetes care* 2023, 46 (11), 1993-1996.

#### *Disputation*

Johan Wersäll 6 dec 2023 (Risk factors for Diabetic Ketoacidosis in Children, ISBN: 978-918069-528-2)

#### *Pågående doktorandprojekt*

Ebba Bergdahl (CHIC-D)





### Huvudman

Margaretha Jenholt Nolbris  
margaretha.nolbris@vgregion.se

### Medarbetare

Malin Berghammer  
Diana Swolin Eide  
Stefan Nilsson

### Finansiärer

Innovationsfonden VGR

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

### *Sammanfattning*

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

Teknik har testats om hur barn och ungdomar vill intervjuas digitalt som med Whats app, Face time, Skype och Zoom. Samt att före intervjun få ett foto på den person som kommer att intervjuas, för att barnet och ungdomen ska veta vem de kommer att prata med. Ingen lokal har använts för intervjun och alla har möjlighet att bli intervjuade i sina hem, oavsett geografiskt avstånd. Tidpunkt för intervjun kan väljas när det passar bäst för barnen, som efter skolans slut, kvällstid eller på helgen. Två digital bildstöd erbjuds deltagarna, en APP med 48 kort i form av björnar med olika känslor, samt en länk med tecknade bilder med situationer i sjukvården.

### *Preliminära resultat*

Det som hittills fyra barn har uttryckt är att kunna uttrycka sina känslor, få mer information, möjlighet att då digitalt stöd på kvällstid och en plattform för chatt med barn och ungdomar i samma situation och med information om aktuell sjukdom.

### *Fortsatt forskning*

En etikansökning har godkänts där även syskon i samma ålder som barn och ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd ska få stöd med e-hälsa med hjälp av digital plattform, med barn och ungdomar inom barnmedicins verksamhet. Sammantaget skall 30 barn och ungdomar med LST intervjuas samt 30 syskon till barn och ungdomar med LST. Aktuell plattform är Plattformen Stöd och behandling 1177 Vårdguidens e-tjänster och med hänsyn Barnrättslagen som trädde i kraft 1 januari 2020.

Intervjuerna kommer att ske med deltagarna tre gånger under ca ett år. Intervju ett behov och önskemål av en digital plattform, intervju 2 testa pilotplattformen och intervju tre efter användning av den nya plattformen. Projektet går nu vidare med en godkänd etikansökan att även intervjuas sjuksköterskor som möter barnen och ungdomarna i vården. Samt att en arbetsgrupp har startats upp för att undersöka vilka förutsättningar som krävs för den digitala arenan för barn och ungdomar.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Mårtensson U, Nilsson S, Nolbris MJ, Wijk H, Mellgren K. Pain and discomfort in children with gastrostomy tubes - In the context of hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Nurs.* 2023 May-Jun;70:79-89.

### Huvudman

Svetlana Lajic  
svetlana.lajic@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Frimurare  
Barnhuset i Stockholm  
Sällskapet Barnavård  
Stiftelsen Samariten  
Vetenskapsrådet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Gidlöf S, Eriksson Hogling D, Lönnberg H, Ritzén M, Lajic S, Nordenström A. Growth and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia: An Observational Study from Diagnosis to Final Height. *Hormone Research in Pediatrics*, Epub 2023 28 Nov.
2. van't Westeinde A, Padilla N, Fletcher-Sandersjö S, Kämpe O, Bensing S, Lajic S. Increased resting-state functional connectivity in patients with autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 11.

3. van't Westeinde A, Karlsson L, Valeria Messina, ...Svetlana Lajic. An update on the long-term outcomes of prenatal dexamethasone treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Connect*. 2023 Mar 15;12(4):e220400.
4. Ekbohm K, Lajic S, Falhammar H, Nordenström A. Transition readiness in adolescents and young adults living with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Practice*, 2023, Apr;29(4):266-271.
5. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023 Jan 21;401(10372):227-244.

#### *Disputation*

Annelies van't Westeinde, disputation 230324, Titel: Brain structure and function in primary adrenal insufficiency. Bihandledare: professor Anna Nordenström, docent Tatja Hirvikoski, med dr Nelly Padilla, alla Karolinska Institutet.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Carl Lundeberg. Psychological and psychosocial effects in children with DSD and their parents. Bihandledare: professor Anna Nordenström, docent Gundela Holmdahl, med dr Anna Strandqvist. Karolinska Institutet.

##### *Bihandledare*

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

#### Masterstudenter

1. Diana Kancsar



### Huvudman

Karl Mårild  
karlmarild@gmail.com

### Finansiärer

ALF  
Svenska Läkaresällskapet  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning  
Vetenskapsrådet

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

### Sammanfattning

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

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

### Exempel på pågående projekt

PREVENT-IBD: En nordisk födelsekohort

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

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

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

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

(ESPRESSO kohorten -register-baserad epidemiologi; PI=Jonas F Ludvigsson).

Denna kohort kombinerar register- och biopsi-data från de cirka 2.1 miljoner svenskar som sedan 60-talet tagit ett vävnadsprov (biopsi) från mag-



tarmkanalen och vars resultat digitalt sparats på Sveriges Patologavdelningar. Projektet som leds av Jonas F Ludvigsson (Karolinska Institutet) är ett samarbete med forskare från bland annat, Columbia University, Mayo Clinic och Harvard University. Min forskning inom ESPRESSO kohorten rör främst riskfaktorer och följsjukdomar för celiaki och prognosen vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

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

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

#### *Summary*

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

My main research focus is to coordinate the Nordic birth cohort study PREVENT-IBD, which examines early-life environmental risk factors for IBD. There is ample evidence that the early-life environment contributes to IBD, however the nature of such factors is poorly defined. This project aims to advance our knowledge in this field by analyzing birth cohort data on some 135,000 children followed, from birth (1996-2009) throughout 2020, in the ABIS (Sweden), DNBC (Denmark) and MoBa (Norway) cohorts for the development of IBD. If successful, knowledge gained from this unique data may be translated into preventive measures against IBD. I also examine the clinical management of celiac disease in children with the aim to provide evidence-based recommendations for its follow-up, for which data are currently scarce. This research project is based on a regional cohort of celiac patients diagnosed in Gothenburg. Finally, using the vast ESPRESSO cohort (PI=Jonas F Ludvigsson) with its combination of data from national registers and histopathology reports, I study risk factors and associated diseases of celiac disease and IBD with a particular focus on research questions that so far have been restricted by insufficient statistical power.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Guo A, Östensson M, Størdal K, Ludvigsson J, Mårild K. Early-Life Hygiene-Related Factors and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Birth Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Oct 31;izad257.
2. Mårild K, Söderling J, Axelrad J, Halfvarson J, Forss A; SWIBREG Study Group; Olén O, Ludvigsson JF. Histologic Activity in Inflammatory Bowel Disease and Risk of Serious Infections: A Nationwide Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 30:S1542-3565(23)00855-8.
3. Lerchova T, Östensson M, Sigvardsson I, Størdal K, Guo A, Mårild K, Ludvigsson J. Physical activity in childhood and later risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2023 Nov;11(9):874-883.
4. Sigvardsson I, Størdal K, Östensson M, Guo A, Ludvigsson J, Mårild K. Childhood Socioeconomic Characteristics and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Birth Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Sep 22;izad220.
5. Ulnes M, Albrektsson H, Størdal K, Saalman R, Ludvigsson JF, Mårild K. Lack of Follow-Up for Celiac Disease During Childhood Not Associated With Poor Health Outcomes: A Regional Swedish Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Nov 1;77(5):640-647.

6. Röckert Tjernberg A, Malmborg P, Mårild K Coronavirus disease 2019 and gastrointestinal disorders in children. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023 Jun 5;16:17562848231177612.
7. Östensson M, Björkqvist O, Guo A, Størdal K, Halfvarson J, Mårild K, Ludvigsson J. Epidemiology, validation, and clinical characteristics of inflammatory bowel disease: the ABIS birth cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Jun 8;23(1):199.
8. Closs ER, Mårild K, Nielsen RG, Størdal K. Use of proton pump inhibitors in Scandinavian children and adolescents: An observational study. *Front Pediatr.* 2023 Feb 16;11:1052978.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

##### *Bihandledare*

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

##### *Postdoc*

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



### Huvudman

Robert Saalman  
robert.saalman@vgregion.se

### Medarbetare

Timo Käppi  
Niklas Johansson  
Marianne Malmquist  
Vignir Sigurdsson

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland

### Sammanfattning

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

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

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

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

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

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

1. Bentäthetsutveckling hos unga vuxna med pediatrik IBD. Barn och unga vuxna med pediatrik IBD löper en ökad risk för störd benmineralisering. Vi har nu undersökt vår kohort under senadolescens/ tidig vuxenålder med DEXA (Dual- energy X-ray absorbtometry), pQCT (peripheral quantitative computed tomography) och HR-pQCT (High resolution pQCT).
2. Extraintestinala manifestationer vid pediatrik IBD med inriktning på orofacial granulomatos och kronisk icke-bakteriell osteomyelit. Sjukdomen orofacial granulomatos (OFG) karakteriseras av en inflammation i munhåleregionen med svullna läppar och lesioner i munslemhinnan, medan kronisk icke-bakteriell osteomyelit (CNO) är en sjukdom med inflammation lokalt i skelettet. Detta är studier där vi avser att hos barn med IBD i Sverige studera förekomsten av OFG respektive CNO och utvärdera det kliniska förloppet av IBD hos subgruppen av patienter med samsjuklighet i dessa tillstånd. Projektet

genomförs i samarbete med kollegor vid Sachsska barnsjukhuset och Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

3. Immunreaktivitet vid pediatrik IBD och dess koppling till munfloran. Blodlymfocyternas subpopulationer och aktiveringsgrad analyseras med FACS. Munfloras sammansättning analyseras med "next generation sequencing"-teknik.

### *Summary*

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

- 1) Organ transplantation: Transplant-acquired food allergy such as eosinophilic esophagitis and the mechanisms behind the development of allergy/ immunological tolerance.
- 2) Pediatric inflammatory bowel disease (IBD); a) Bone mineralization development from childhood into young adulthood. 3) The association between IBD and the two conditions in Orofacial granulomatosis and Chronic non-bacterial osteomyelitis. 4) The role of the bacterial flora in the mouth and its interaction with the immune system in pediatric IBD.

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Ulnes M, Albrektsson H, Størdal K, Saalman R, Ludvigsson JF, Mårild K. Regional Swedish study found that one in seven coeliac patients experienced loss of follow up during childhood. *Acta Paediatr.* 2023; 112:510-521.
2. Malmquist M, Rabe H, Malmberg P, Gale G, Idestrom M, Sigurdsson GV, Hasséus B, Wold AE, Saalman R. Frequent Occurrence of Perianal Disease and Granuloma Formation in Patients with Crohn's disease and Coexistent Orofacial granulomatosis. *Dig Dis Sci.* 2023; 68:3129-3138.
3. Ulnes M, Albrektsson H, Størdal K, Saalman R, Ludvigsson JF, Mårild K. Lack of Follow-up for Celiac Disease During Childhood Not Associated With Poor Health Outcomes: A Regional Swedish Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023; 77:640-647.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

### Huvudman

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

### Medarbetare

Göran Andersson  
Kerstin Albertsson-  
Wikland  
Anders Elfvin  
Gun Forsander  
Sverker Hansson  
Anton Holmgren  
Nazli Kalay  
Lena Lehto  
Auste Lyckå  
Amanda Magnusson  
Per Magnusson  
Erik Myrberg-  
doktorand  
Daniel Novak  
Carin  
Skogastierna,  
Anna Svedlund  
Jessica Stiernlöf Walker

### Finansiärer

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

## Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren

### Sammanfattning

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

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

Unga kvinnor med typ 1 diabetes sedan minst 10 år har undersökts i en pilotstudie och data visar att patienter med typ 1 diabetes har ett påverkat skelett redan tidigt i livet. SweBoneDiab studien har pågått med ungdomar i åldern 15.0-17.9 år med en diabetesduration av minst 8 år med motsvarande upplägg och där även benmarkörer och dess isoformer samt micro-RNA studeras i ett internationellt samarbete med forskargrupp i Wien. Metabola data hämtas via stora nationella register. Micro-RNA påverkar genuttryck och proteiner som har betydelse för benet hos vuxna med diabetes. I SweBoneDiab undersöks micro-RNA i relation till övriga insamlade data i en internationell studie. Finns skillnad mellan friska ungdomar och patienter med diabetes där preliminära data håller på att valideras genom en större cohort av individer. Potential till att bli nya kliniska markörer. Uppstart pågår för en 4-5 års uppföljning av patienterna som planeras starta under våren 2024.

### II. Uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, bentäthet och kroppssammansättning

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

prematurfödda barn med och utan NEC har genomförts. Doktorandprojekt för Amanda Magnusson som avslutats och där studie kring samverkan med microbiota pågår. Vidare pågår uppstart med planering av kostsammansättning till prematura barn och uppföljning av tillväxt, bentäthet och kroppssammansättning.

### **III. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar samt tidig tillväxt.**

Vi har undersökt prematurfödda barn som nu nått ungdomsåren med njurfunktionsmätning, urinprov, blodtryck mm för att kunna hitta individer som har en tyst oidentifierad njursvikt då nya internationella preliminära data tyder på att prematurfödda barn riskerar att gå oupptäckta i livet men risk för allvarliga kardiovaskulära events i framtiden. Vidare ska tidig tillväxt studeras och målet är att fördjupa kunskapen om barns perinatale och tidiga postnatale tillväxt och hur den påverkar fortsatt tillväxt och hälsa, inkluderande barn med varierande storlek och gestationsålder vid födseln. Likaså studeras hur tidig tillväxt påverkar puberteten.

#### *English Summary*

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

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Swolin-Eide D, Forsander G, Pundziute Lyckå A, Novak D, Grillari J, Diendorfer AB, Hackl M, Magnusson P. Circulating microRNAs in young individuals with long-duration type 1 diabetes in comparison with healthy controls. *Scientific Reports* 2023;13:11634.

##### *Disputerade*

1. Amanda Magnusson Disputation 2023-06-14. Titel: Necrotizing enterocolitis-growth, bone health and intestinal microbiota during childhood. ISBN 978-91-8069-233-5.
2. Anna Svedlund. Disputation 2023-09-29. Titel: Bone health and nutrition treatment. Studies on young women with anorexia nervosa and children with epilepsy. ISBN: ISBN 978-91-8069-129-1.

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

##### *Bihandledare*

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

### Huvudman

Göran Wennergren  
goran.wennergren@pediat.gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

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

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

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

#### *Aktuella frågeställningar*

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

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

#### *Samarbeten*

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

Göran Wennergren och Emma Goksör är med i STELLAR-projektet (ReSpiraTory EpidemioLogy Research PLATfoRm) som är en del av



Vetenskapsrådets nätverk för registerbaserad forskning, samt i Nordforsk- projektet Epilung.

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

### *Summary*

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

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

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

### *Further questions to be answered*

Early introduction of complementary food seems to reduce development of allergy. Official guidelines for infant feeding have been modified in the last two decades. and our results show that food items like eggs, fish and gluten were introduced earlier to the infants born 2018 compared with the infants born 2003 (Strömberg Celind F et al 2023).

- Has the earlier time for food introduction reduced the risk of allergic disease?
- Is the risk of allergy influenced by a diversity of foods introduced?
- Has the prevalence of asthma and allergy changed during the past 15 years?

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Özuygur Ermis SS, Borres MP, Basna R, Ekerljung L, ..., Goksör E, Wennergren G, ..., Nwaru BI. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53: 88-104.
2. Quraishi E, Jibuaku C, Lisik D, Wennergren G, ..., Nwaru BI. Comparison of clinician diagnosis of COVID-19 with real time polymerase chain reaction in an adult-representative population in Sweden. *Respir Res*. 2023; 24(1):10.
3. Bashir MBA, Basna R, Hedman L, Backman H, ..., Wennergren G, ..., Nwaru BI. Interaction of smoking and social status on the risk of respiratory outcomes in a Swedish adult population: A Nordic Epilung study. *Respir Med*. 2023; 211:107192.
4. Strömberg Celind F, Goksör E, Carlén E, Schilling B, Alm B, Wennergren G. Infants were introduced to complementary feeding earlier in 2018 compared with 2003. *Acta Paediatr*. 2023; 112:1485-1492.
5. Lisik D, Ermis SSÖ, Ioannidou A, Milani GP, ..., Goksör E, Wennergren G, Nwaru BI. Is sibship composition a risk factor for childhood asthma? Systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2023; 19:1127-1138.
6. Lisik D, Ermis SSÖ, Ioannidou A, Milani GP, ..., Goksör E, Wennergren G, Nwaru BI. Birth order, sibship size, and risk of atopic dermatitis, food allergy, and atopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2023; 13(6):e12270.
7. Lisik D, Ermis SSÖ, Ioannidou A, Milani G, ..., Goksör E, Wennergren G, Nwaru B. Siblings and risk of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34(7):e13991.

8. Özuygur Ermis SS, Norouzi A, Borres MP, Basna R, ..., Goksör E, Wennergren G, ..., Nwaru BI. Sensitization patterns to cat molecular allergens in subjects with allergic sensitization to cat dander. *Clin Transl Allergy*. 2023; 13(8):e12294.
9. Zhang G, Basna R, Mathur MB, Lässer C, ..., Wennergren G, ..., Nwaru BI. Exogenous female sex steroid hormones and new-onset asthma in women: a matched case-control study. *BMC Med*. 2023; 21(1):337.
10. Vasileiadou S, Wennergren G, Strömberg Celind F, Goksör E. Low agreement between Swedish national registers and parental questionnaires on allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34(11):e14051

#### *Disputation*

Frida Strömberg Celind, 2 juni 2023. Childhood asthma. Epidemiology, prevalence and risk factors. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Bernt Alm.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Biträdande handledare*

1. Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Barnläkarna i Täby Centrum och Umeå universitet, Linda Ekerljung, Krefting Research Centre, Göteborgs universitet.
2. Louise Steinhoff, Karolinska Institutet. Sudden Infant Death Syndrome and death scene investigation. Huvudhandledare: Eric Herlenius, Karolinska Institutet. Biträdande handledare: Petra Råsten Almqvist, Rättsmedicinalverket, Stockholm, Göran Wennergren, Bernt Alm, Per Möllborg.



### Huvudman

Eva Billstedt  
eva.billstedt@vgregion.se

### Medarbetare

Elisabeth Fernell  
Carina Gillberg  
Christopher Gillberg  
Lena Wallin

### Finansiärer

ALF  
AnnMari och Per Ahlqvists  
Stiftelse  
Kurt och Ingrid Dahréns  
Stiftelse

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

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

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

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

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

#### Vetenskaplig rapport

##### Publicerade artiklar

1. Galazka MA, Wallin L, Thorsson M, Gillberg C, Billstedt E, Hadjikhani N, Åsberg Johnels J. Self-reported eye contact sensitivity and face processing in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2023 Aug;45(6):570-578.
2. Nyrenius J, Waern M, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. Autism in adult psychiatric out-patients: self-reported suicidal ideation, suicide attempts and non-suicidal self-injury. *BJPsych Open.* 2023 Sep 7;9(5):e167.

3. Marinopoulou M, Billstedt E, Wessman C, Bornehag CG, Hallerbäck MU. Association Between Intellectual Functioning and Autistic Traits in the General Population of Children. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023 Jun 23.
4. Wallin L, Gillberg C, Fernell E, Gillberg C, Billstedt E. Neurodevelopmental and other psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome from childhood to adult age: Prospective longitudinal study of 100 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2023 Jun;193(2):172-182.
5. Nyrenius J, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. The 'lost generation' in adult psychiatry: psychiatric, neurodevelopmental and sociodemographic characteristics of psychiatric patients with autism unrecognised in childhood. *BJ Psych Open.* 2023 May 24;9(3):e89.

*PhD student in the project*

Lena Wallin

### Huvudman

Niklas Darin  
niklas.darin@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

## Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar

### Sammanfattning

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

Våra aktuella forskningsprojekt gäller:

1. Kartläggning av den genetiska orsaken och sjukdomsmekanismerna bakom neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
2. Kartläggning av det diagnostiska och prognostiska värdet av biomarkörer i CSF och blod vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
3. Kartläggning av genotyp-fenotyp, naturalförlopp och prognostiska markörer vid mitokondriella sjukdomar.
  - Europeisk multicenterstudie av Leigh syndrom med MR hjärna-fenotyp-genotypkorrelationer.
  - Europeisk multicenterstudie av storskalig mtDNA deletionssyndrom. Beskrivning av förekomst, symtombild, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp, och prognostiska markörer.
  - Nationell multicenterstudie av patienter med pyruvatdehydrogenasbrist. Beskrivning av förekomst, symtombild, MR-fynd, förlopp, livskvalitet och effekt av ketogen diet.
4. Nordisk multicenterstudie av vitsubstanssjukdomar hos barn för att beskriva förekomst, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp och hitta nya sjukdomsorsaker.
5. Att leva med Speilmeyer-Vogts sjukdom (CLN3) i Skandinavien: Fenotypiskt spektrum och psykosocial inverkan av sjukdomen.

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

### *Summary*

Childhood-onset neurodegenerative diseases comprise hundreds of rare disorders that together affects at least 1/780 individuals. Most of these diseases are caused by inborn errors of metabolism, i.e., mitochondrial, 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 (Mitochondrial Clinical and Research Network) and Metab-ERN.

Our research aims includes:

- To discover new genetic causes and disease mechanisms in children with neurodegenerative diseases.
- To improve diagnostic and prognostic value of neuronal biomarkers, measured in blood and CSF, in childhood-onset neurodegenerative diseases.
- In mitochondrial diseases to identify genotype-phenotype and neuroimaging correlations, to describe incidences and prevalence, clinical characteristics manifestations, prognostic factors and long-term disease outcomes; to determine efficacy, safety and compliance of the ketogenic diet and to correlate this to disease outcome.
- In childhood-onset white matter diseases to describe the epidemiology, genotype-phenotype correlations, natural history and to identify new diseases.
- Living with CLN3 in Scandinavia: The phenotypic spectrum and psychosocial impact of CLN3 disease
- In post H1N1 influenza vaccination related narcolepsy to describe associated features and long-term outcome.
- To characterize the different phases of care and to develop a health-related quality of life instrument for children with neurometabolic diseases in order to optimize internal processes and identify individuals and disease groups with extra needs, with the utmost goal to improve the care and support for these patients and their families.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Vogel GF, Mozer-Glassberg Y, Landau YE, ..., Darin N, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of infantile liver failure due to pathogenic TRMU variants. *Genet Med.* 2023 Jun;25(6):100828.
2. Georger B, Schiff M, Penard-Lacronique V, Darin N, et al. Enasidenib treatment in two individuals with D-2-hydroxyglutaric aciduria carrying a germline IDH2 mutation. *Nat Med.* 2023 Jun;29(6):1358-1363.
3. Hedberg-Oldfors C, Mitra S, Molinaro A, Visuttijai K, Fogelstrand L, Oldfors A, Sterky FH, Darin N. Ribonuclease inhibitor 1 (RNH1) deficiency cause congenital cataracts and global developmental delay with infection-induced psychomotor regression and anemia. *Eur J Hum Genet.* 2023 Aug;31(8):887-894.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Eva Michael - Nemalin myopathies in Sweden.
2. Kristoffer Björkman - Kearns Sayre syndrome and other large-scale mtDNA deletion disorders.
3. Andri Savvidou - Pyruvate dehydrogenase complex deficiency in Sweden; Epidemiology, genotype-phenotype correlations, neuroimaging findings and QoL.

4. Elizabeth Jennions - The genetic background of neurodegenerative disorders with childhood onset.
5. Jonathan Blomqvist - The diagnostic and prognostic value of biomarkers in childhood-onset neurodegenerative disorders.

*Bihandledare*

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





**Huvudman**

Christopher Gillberg  
*christopher.gillberg@gnc.gu.se*

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

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

Summary

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg Autism Project examining the prevalence, comorbidity, (ESSENCE-Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations), pathogenesis, intervention, and outcome of autism and related neurodevelopmental conditions. The project consists of several sub-studies.

There is an epidemiological part: a prevalence monitoring study testing the hypothesis that autism is increasingly more common, and the extended analysis of data from follow-up studies into adult age of a population sample of autism identified 25 years ago, including a study of epilepsy in this sample.

A clinical part looks at early markers of autism by following infant siblings of children with autism and by following school-age children with autism into adult age. A genetic part looks at linkage and candidate genes in multiply and singly affected families with autism.

The genetic substudy includes in-depth collaboration with several international centres, in particular with the Pasteur Institute in Paris, France, and a unique total population genetic study performed by the Gothenburg group in the Faroe Islands. There is a particular focus on early neurodevelopmental genes, including the neuroligins, neurexin, SHANK-3 glutamate and melatonin genes which the Gothenburg group was first to publish (five papers in Nature) are sometimes mutated in autism. A pathogenic part deals with a variety of aspects of autism microanatomy, neurochemistry, physiology and radiology in representative groups with autism and controls. A neuropsychological part examines the role of metarepresentation, interhemispheric transfer, central coherence and attention in autism.

Finally, there is an intervention part, including effects of new medications and Vitamin D on the core symptoms on autism. There is a strong focus on comorbidity, and on girls with autism in all the substudies. This unique study is at the forefront of international autism research. During 2023 the project has also looked at the relationship between PANS (Pediatric Acute-onset Psychiatric Syndrome), regressive autism and ESSENCE with seven recent publications, one of which in the Lancet.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Galazka MA, Wallin L, Thorsson M, Gillberg C, Billstedt E, Hadjikhani N, Åsberg Johnels J. Self-reported eye contact sensitivity and face processing in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2023 Aug;45(6):570-578.
2. Nyrenius J, Waern M, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. Autism in adult psychiatric out-patients: self-reported suicidal ideation, suicide attempts and non-suicidal self-injury. *BJPsych Open*. 2023 Sep 7;9(5):e167.
3. Thompson L, Sarovic D, Wilson P, Irwin L, Visnitchi D, Sämford A, Gillberg C. A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 3) treatment. *PLOS Glob Public Health*. 2023 Aug 8;3(8):e0001478.
4. Kalinowski A, Tian L, Pattni R, ..., Fernell E, Gillberg C, et al. Evaluation of C4 Gene Copy Number in Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome. *Dev Neurosci*. 2023;45(6):315-324.
5. Wallin L, Gillberg C, Fernell E, Gillberg C, Billstedt E. Neurodevelopmental and other psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome from childhood to adult age: Prospective longitudinal study of 100 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2023 Jun;193(2):172-182.
6. Nyrenius J, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. The 'lost generation' in adult psychiatry: psychiatric, neurodevelopmental and sociodemographic characteristics of psychiatric patients with autism unrecognised in childhood. *BJ Psych Open*. 2023 May 24;9(3):e89.
7. Thorsson M, Galazka MA, Hajjari P, Fernell E, Delafield-Butt J, Gillberg C, et al. A novel tablet-based motor coordination test performs on par with the Beery VMI subtest and offers superior temporal metrics: findings from children with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Exp Brain Res*. 2023 May;241(5):1421-1436.
8. Kopp S, Asztély KS, Landberg S, Waern M, Bergman S, Gillberg C. Girls With Social and/or Attention Deficit Re-Examined in Young Adulthood: Prospective Study of Diagnostic Stability, Daily Life Functioning and Social Situation. *J Atten Disord*. 2023 Jun;27(8):830-846.
9. Gillberg C Hans Asperger: True or not? *Acta Paediatr*. 2023 May;112(5):896.
10. Fernell E, Gillberg C. Autism under the umbrella of ESSENCE. *Psychiatry*. 2023 Jan 23;14:1002228.
11. Davidson C, Turner F, Gillberg C, Campbell SL, Boyd S, Minnis H. Using the live assessment to discriminate between Autism Spectrum Disorder and Disinhibited Social Engagement Disorder. *Res Dev Disabil*. 2023 Mar;134:104415.
12. Yasumitsu-Lovell K, Thompson L, Fernell E, Eitoku M, Suganuma N, Gillberg C; Japan Environment and Children's Study Group. Pre-/perinatal reduced optimality and neurodevelopment at 1 month and 3 years of age: Results from the Japan Environment and Children's Study (JECS). *PLoS One*. 2023 Jan 11;18(1):e0280249.

### Pågående doktorandprojekt

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

**Huvudman**

Maria Hafström  
maria.hafstrom@gu.se

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

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

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

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

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

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

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

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

Det är genomfört barnneurologiska, neuropsykologiska och motoriska

undersökningar vid 2.5- och 6.5-års ålder. I tillägg är det genomfört screening för neuropsykiatriska svårigheter och symtom.

Neurologisk morbiditet hos extremt för tidigt födda barn ur ett övergripande perspektiv där både utvecklingsneurologiska svårigheter och diagnoser samt neurologisk sjuklighet saknas. En sammanställning av eventuella funktionsnedsättningar inklusive svårighetsgrad och neurologiska sjukdomar ur ett helhetligt perspektiv pågår. Här ingår kognitiva, motoriska och neuropsykiatriska svårigheter och diagnoser som intellektuell funktionsnedsättning, cerebral pares, autism och ADHD samt även syn- och hörselnedsättning, epilepsi och hydrocephalus. Sammanställningar av perinatale riskfaktorer för icke-motoriska svårigheter och CP pågår.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Serenius F, Kaul YF, Källén K, Hafström M, Ådén U, Stjernqvist K, Farooqi A; EXPRESS Study Group. Neurobehavioral symptoms in children born extremely preterm: A Swedish National Study. *Acta Paediatr.* 2023 Nov;112(11):2387-2399.
2. Bolk J, Källén K, Farooqi A, Hafström M, Fellman V, Åden U, Serenius F Perinatal risk factors for developmental coordination disorder in children born extremely preterm. *Acta Paediatr.* 2023 Apr;112(4):675-685.

**Huvudman**

Tove Hallböök  
tove.hallbook@vgregion.se

**Medarbetare**

Kristina Malmgren  
Bertil Rydenhag  
Daniel Nilsson  
Ingrid Olsson  
Colin Reilly  
Björn Bjurulf  
Jesper Reinholdson  
Oscar Hahne

**Finansiärer**

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

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

*Sammanfattning*

Epilepsi föreligger hos 5 per 1000 barn och minst 1/3 av dessa utvecklar en svårbehandlad epilepsi som inte svarar på behandling med två olika 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 i stället populationsbaserade patientmaterial och full täckning av de barn som behandlas och kartläggs. Detta leder till att samarbete nationellt och med övriga nordiska länder är viktigt. Dessutom krävs noggrant utformade observations studier med väl definierad baseline och strukturella longitudinella uppföljningar med gemensamma och validerade skalor, enkäter och undersökningar.

Vi är tillsammans med vuxensidan det enda svenska europeiska referenscentret för diagnostik, uppföljning och behandling av ovanliga epilepsitillstånd. Inom epilepsicentrum bedriver vi tillsammans med vuxenneurologen ett translationellt forskningssamarbete inom Sahlgrenska akademin, nationellt och inom Europeiska nätverk. Våra forskningsprojekt omfattar två viktiga områden: Utvärdering av diagnostiska metoder vid epilepsi för att förbättra val av behandling, individuell rådgivning och information om prognos till patienterna samt identifiering av patientrelaterade konsekvenser och effekter vid behandling av svårbehandlad epilepsi i syfte att minska risker och förbättra patientspecifika preventiva åtgärder.

Våra forskningsprojekt syftar till att:

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Reinholdson J, Malmgren K, Chaplin J, Olsson I, Hallböök T. Method considerations and study protocol for a Nordic multi-centre prospective study on outcomes in rare paediatric epilepsy surgery subgroups. *Acta Paediatr.* 2023 May;112(5):924-930.
2. Svanström K, Hallböök T, Rezanova J, Olsson I, Carlén C, Reilly C. Supporting Attention in Children with Epilepsy (SPACE): Pilot of a psychoeducational intervention. *Epilepsy Behav.* 2023 Jan;138:108996.
3. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Intellectual functioning and adaptive behaviour in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Jun;65(6):831-837.
4. Hahne O, Rydenhag B, Tranberg AE, Kristjánsdóttir R, Nilsson D, Olsson I, Hallböök T. Epilepsy surgery in patients with hypothalamic hamartomas - Population-based two-year and long-term outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023 Sep;46:24-29.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden.

### Huvudman

Kate Himmelmann  
*kate.himmelmann@vgregion.se*

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Den västsvenska CP-panoramastudien

Förekomsten av cerebral pares har följts i Västsverige sedan 1954, vilket gör studien, startad av Bengt och Gudrun Hagberg, till en av de äldsta i världen. Mer än 2500 personer ingår i materialet. Cirka 50 barn i regionen får varje år diagnosen CP, motsvarande cirka två per 1000 levande födda. Vi ser en nedåtgående trend i förekomst av CP framför allt hos fullgångna. Fördelningen av olika typer av CP, olika grovmotoriska funktionsgrupper, förekomst av intellektuell funktionsnedsättning, epilepsi, syn- och hörselskada och hydrocefalus, autism, ADHD, förmåga att kommunicera, i förhållande till fynd på magnetkameraundersökning i de olika undergrupperna av CP följs, liksom förändringar över tid i CP-panoramastudien. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. Studier i samarbete med Gillbergcentrum av barn födda 1999-2006 när de uppnått skolålder, visar att autism och ADHD är vanligare än tidigare känt. CP-prevalens och bakgrund till CP för årskullarna 2011-2014 har publicerats. I kommande årskullar, närmast barn födda 2015-2018, analyseras bland annat effekter av kylning efter asfyxi, den ökande andelen extremt för tidigt födda barn och effekten av andra åtgärder, såsom induktion av förlossning före 42 veckor till exempel Postneonatal cerebral pares, förekomst, bakgrund och funktionsnedsättningar studeras, och analyseras enligt ny etiologisk klassifikation.

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

### Övriga projekt

- Epidemiologiska studier i det europeiska nätverket Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) av dyskinetisk och ataxisk CP inkluderar klinik, genetik och neuroradiologi.
- SCPEs klassifikation av MR-fynd vid CP ligger till grund för europeiska studier av funktionsprofiler vid olika typer av hjärnskador, där association med genetisk bakgrund är i fokus. Vidare har en klassifikation även för neonatal MR utvecklats.
- Longitudinell och tvärsnittsstudie av livskvalitet och delaktighet hos unga vuxna med CP i Europa, SPARCLE3. Dessa personer har tidigare deltagit i SPARCLE 1 (som barn) och SPARCLE 2 (som ungdomar).
- Riskfaktorer för cerebral pares samt diagnostik av CP studeras med hjälp av ett flertal metoder, inklusive AI och Directed Acyclic Graphs.



## Summary

The CP Register of Western Sweden has monitored prevalence and origin of CP, as well as associated impairments, since 1954. In the birth-year cohorts 2011-2014 has been published, and data collection and analysis regarding 2015-2018 is ongoing. Neuroimaging, neuropsychiatric disorders and epilepsy are currently in focus. Survival studies including risk factors, and a follow-up study of adult survivors with CP born 1959-1998 are ongoing. Collaborations with European registers in the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe include prevalence studies, MRI studies, ataxia and dyskinetic CP. The SPARCLE study investigates participation and quality of life in children, adolescents and young adults with CP. International collaborations include studies of causal pathways to CP using Directed Acyclic Graphs, and Machine Learning.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Dos Santos Rufino A, Pålman M, Olsson I, Himmelmann K. Characteristics and Challenges of Epilepsy in Children with Cerebral Palsy-A Population-Based Study. *J Clin Med.* 2023;12:346.
2. Arnaud C, Ehlinger V, Perraud A, Kinsner-Ovaskainen A, Klapouszczak D, Himmelmann K, et al. Public health indicators for cerebral palsy: A European collaborative study of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe network. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023;37:404-412.
3. Öhrvall AM, Hofgren C, Lindquist B, Bergqvist L, Himmelmann K, et al. Intervention with the CO-OP Approach leads to a transfer effect over time to untrained goals for children with cerebral palsy or spina bifida. *Disabil Rehabil.* 2023 Jun 23:1-10.
4. Kim YM, Chin EM, Fahey M, Gelineau-Morel R, Himmelmann K, et al; Child Neurology Society Cerebral Palsy Special Interest Group Consortium; Aravamuthan B. SIGNature Libraries: A roadmap for the formation of special interest group libraries. *Ann Child Neurol Soc.* 2023;1:218-227.
5. Horber V, Andersen GL, ..., Himmelmann K, et al. Prevalence, Clinical Features, Neuroimaging, and Genetic Findings in Children With Ataxic Cerebral Palsy in Europe. *Neurology.* 2023;101:e2509-e2521.
6. Goldsmith S, Smithers-Sheedy H, Almasri N, Andersen GL, Diviney L, Gincota EB, Himmelmann K, Jahan I, Waight E, McIntyre S. Cerebral palsy registers around the world: A survey. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Nov 9.
7. Guyard A, Fauconnier J, Muehlan H, Cytera C, Markwart H, Himmelmann K, et al. Differences in participation between young adults with cerebral palsy and their peers: A cross-sectional multicentre European study. *Disabil Health J.* 2023 Nov 29:101554.
8. Wibeck AL, Himmelmann K, Jonsson U, Eek MN. Range of Motion Limitations in Middle-aged Adults With Cerebral Palsy. *Arch Rehabil Res Clin Transl.* 2023;5:100303.

### Pågående doktorandprojekt

#### Huvudhandledare

1. Ulrica Jonsson: Health and social integration in adults with cerebral palsy in western Sweden. Planerad disputation 240315. Biträdande handledare professor Katharina Stibrant-Sunnerhagen, docent Meta N Eek.

#### Bihandledare

1. Ellen van Wonterghem: Impaired trunk control in children and youth with dyskinetic cerebral palsy: from innovative evaluation towards new insights. University KU Leuven, Belgien. Huvudhandledare Professor Elegast Monbaliu, KU Leuven.
2. Anna-Klara Nohlin Sandsjö. Huvudkontroll hos barn och ungdomar med cerebral pares. Huvudhandledare Anna Danielsson, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

### Postdoc

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

**Huvudman**

Ole Hultmann  
ole.hultmann@vgregion.se

**Medarbetare**

Anders Broberg  
Ulf Axberg  
Maria Eriksson  
Emma Chawinga

**Finansiärer**

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

**Våld i nära relationer**

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

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

En strukturerad risk-/skyddsintervju utvecklades inom projektet för att underlätta bedömningen av patientens utsatthet och om hen var tillräckligt skyddad för att erhålla psykoterapi. Intervjun har vidareutvecklats för användning i barnvårdsärenden i socialtjänstens myndighetsutövning. Metoden (insatser och Risk-/skyddsbedömningar för våldsutsatta barn – iRiSk) har vidareutvecklats och studier har gjorts på metoden med stöd från Socialstyrelsen. Högscolebaserade kurser finns i metoden sedan 2022. En litteraturstudie är publicerad och resultat av flera studier publiceras framgent.

Såväl Traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (TF-KBT) som sedvanlig behandling (SeB) hade goda effekter på traumasymptom och det förelåg inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna över tid. Patienterna hade också höga nivåer av annan psykiatrisk problematik som depression, beteendeproblem och andra ångestsymtom, och även på dessa symtom hade båda behandlingstyperna effekt. Studien är gjord på en mottagning där personalen har hög kompetens och stor erfarenhet av traumabehandling, vilket tolkas som betydelsefullt för effektiviteten i SeB. Studiens design där terapeuter i gruppen som gav SeB fick lika goda förutsättningar som terapeuter som gav TF-KBT kan vara betydelsefullt för att behandlingarna inte skilde sig åt i effektivitet. Analyser pågår av prediktorer för behandlingens effektivitet utöver metod. Behandlingsstudien är registrerad i International Standard Randomised Controlled Trials Number ([www.isrctn.com](http://www.isrctn.com)) och har registreringsnummer ISRCTN5802725

### *Slutsatser*

- Patienter inom BUP som varit utsatta både för barnmisshandel och bevittnat våld mellan de vuxna är en stark riskgrupp som ofta också varit utsatta för våld utanför familjen. Dessa patienter skiljer sig från övriga patienter genom att ha flera självskattade symtom och oftare uppfylla diagnoskriterierna för PTSD, trots att våldet ofta ligger några år tillbaka i tiden.
- Studien visar på vikten av att rutinmässigt fråga om familjevåld vid nybesöket inom BUP. Upptäckt av våldsutsatthet är en förutsättning för att kunna skydda barn mot fortsatt våld och väga in betydelsen av dessa livshändelser i den differentialdiagnostiska bedömningen.
- TF-KBT, liksom den sedvanliga behandlingen i studien, är effektiva metoder som kan användas för barn inom BUP med traumasymtom.
- En strukturerad risk-/skyddsbedömning har med fördel kunnat appliceras i myndighetsutövning inom socialtjänsten, när utredningen handlar om barns våldsutsatthet.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Hultmann, O., Broberg, A. G., & Axberg, U. A Randomized Controlled Study of Trauma Focused Cognitive Behavioural Therapy Compared to Enhanced Treatment as Usual with Patients in Child Mental Health Care Traumatized from Family Violence. *Children and Youth Services Review*, 2023; 144, 106716.

**Huvudman**

Colin Reilly  
colin.reilly@vgregion.se

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

**Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar**

*Sammanfattning*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Summary*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Do all individuals with Dravet syndrome have intellectual disability? *Epilepsia*. 2023 Dec 14.
2. Bjurulf B, Reilly C, Hallböök T. Caregiver reported behavior, sleep and quality of life in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Epilepsy Behav*. Epub. 2023 Dec 9.
3. Schoeler NE, Marston L, Lyons L, Halsall S, Jain R, Titre-Johnson S, Balogun M, Heales SJR, Eaton S, Orford M, Neal E, Reilly C, et al; KIWE study group. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*. 2023 Dec;22(12):1113-1124.
4. Reilly C, Jette N, Johnson EC, et al. Scoping review and expert-based consensus recommendations for assessment and management of psychogenic non-epileptic (functional) seizures (PNES) in children: A report from the Pediatric Psychiatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2023 Dec;64(12):3160-3195.
5. Johnson EC, Atkinson P, Muggeridge A, Cross JH, Reilly C. Knowledge about, and attitudes towards epilepsy among school staff: A UK-based survey. *Res*. 2023 May;192:107116.
6. Dellenmark-Blom M, Ax SÖ, Lilja HE, Reilly C, et al. Prevalence of Mental Health Problems, Associated Factors, and Health-Related Quality of Life in Children with Long-Gap Esophageal Atresia in Sweden. *J Pediatr Surg*. 2023 Sep;58(9):1646-1655.
7. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Intellectual functioning and adaptive behaviour in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2023 Jun;65(6):831-837.
8. Johnson EC, Atkinson P, Muggeridge A, Chan S, Cross J, Reilly C. Perceived impact of epilepsy on sleep: Views of children with epilepsy, parents and school staff. *Epilepsy Behav*. 2023 Jan;138:109026.
9. Svanström K, Hallböök T, Rezanova J, Olsson I, Carlén C, Reilly C. Supporting Attention in Children with Epilepsy (SPACE): Pilot of a psychoeducational intervention. *Epilepsy Behav*. 2023 Jan;138:108996.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden, Göteborgs universitet.

### Huvudman

Kalliopi Sofou  
kalliopi.sofou@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Neuromuskulära sjukdomar – Naturalförlopp, behandlingssvar och livskvalitetstudier

Aktuell forskning består av de följande tre forskningsprojekt:

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

#### *Bakgrund*

Muskeldystrofier utgör den största gruppen av ärftliga muskelsjukdomar. De kännetecknas av progressiv muskelsvaghet och muskelförtvining på grund av primär defekt i muskelcellen. Duchennes muskeldystrofi (DMD) är den vanligaste och svåraste form av muskeldystrofier. Utan behandling leder DMD till förlust av gångförmågan vid tidig tonåren och en förväntad livslängd upp till den senare delen av tonåren. Det finns flera sjukdomsassocierade faktorer som kan påverka sjukdomsförlopp, sjukdomsburda och livskvalitet vid muskeldystrofier, som till exempel fatigue, smärta, skelettdeformiteter, extramuskulära manifestationer, operativa åtgärd med efterföljande komplikationer med mera. Ökad kunskap inom diagnostik och behandling av dessa sjukdomar har bidragit till ökad överlevnad genom åren. Det finns begränsade studier avseende hur specifika, sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsförlopp och patienternas livskvalitet över tid, särskilt bland de nya överlevare och de äldre patienter.

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

#### *Studiesyfte*

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

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

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

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

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

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

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

*Summary*

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

Non-congenital muscular dystrophies are a group of inherited myopathies caused by a malfunction within the muscle cell, causing progressive skeletal muscle wasting and weakness. The most common and severe form is Duchenne muscular dystrophy. Spinal muscular atrophy (SMA) is a motor neuron disease with varying degree of muscle weakness. Untreated patients with the most severe form, SMA type 1, die early due to infantile-onset progressive skeletal, bulbar, and respiratory muscle weakness. The improvement of standards of care and the development of disease-modifying treatments have altered the course of neuromuscular diseases. The overall aim of this research is to prospectively study the natural history of muscular dystrophies, the disease progress over time and identify disease-associated factors with an impact on disease progression, survival and quality of life. In SMA, the overall aim is to describe long-term follow-up data and identify prognostic factors for treatment response as well as patient reported outcomes regarding disease-modifying treatments.

**Vetenskaplig rapport**

*Publicerade artiklar*

1. Kroksmark AK, Alberg L, Tulinius M, Magnusson P, Söderpalm AC. Low bone mineral density and reduced bone-specific alkaline phosphatase in 5q spinal muscular atrophy type 2 and type 3: A 2-year prospective study of bone health. *Acta Paediatr.* 2023 Dec;112(12):2589-2600.
2. Gillenstrand J, Ekström AB, Kroksmark AK, Tulinius M, Broberg M. Behavioural strengths and difficulties in relation to intellectual functions and age in Swedish boys with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol.* 2023 Aug;29(6):959-972.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

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

*Bihandledare*

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

## Huvudman

Mats Brännström  
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

## Medarbetare

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

## Finansiärer

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

## Livmodertransplantation och bioengineered livmoder

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

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Hu M, Zhang Y, Lu Y, Han J, Guo T, Cui P, Brännström M, Shao LR, Billig H. Regulatory mechanisms of HMGB1 and its receptors in polycystic ovary syndrome-driven gravid uterine inflammation. *FEBS J* 2023; 290:1874-1906.
2. Brännström M, Tullius SG, Brucker S, Dahm-Kähler P, et al. Registry of the International Society of Uterus Transplantation (ISUTx): First report. *Transplantation* 2023 Jan;107(1):10-17.
3. Jeon H, Choi Y, Brännström M, et al. Cortisol/glucocorticoid receptor: a critical mediator of the ovulatory process and luteinization in human periovulatory follicles. *Hum Reprod* 2023 Apr;38 (4):671-685.
4. Choi Y, Jeon H, Brännström M, et al. A single-cell gene expression atlas of human follicular aspirates: identification of leukocyte subpopulations and their paracrine factors. *FASEB J* 2023 Apr; 37(4):e22843.
5. Deans R, Pittman J, Gerstl B, Haghghi K, Pleass H, Dahm Kähler P, ..., Brännström M, Abbott J. The first Australian uterus transplantation procedure: A result of a long-term Australian-Swedish research collaboration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023 Apr; 424(3):418-424.
6. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. No difference in morbidity between perimenopausal women with PCOS with and without previous wedge resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2023 Jun;285:74-78.
7. Brännström M, Racowsky C, Richards EG, et al. Absolute uterine infertility a cornelian dilemma: uterine transplantation or surrogacy? *Fertil Steril* 2023 Jun ;119(6):918-929.
8. Pittman J, Abbott J, Cavazzoni E, Pleass H, Brännström M, Rogers N, Deans R. Deceased donor availability for uterus transplantation in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023 Jul;63(6):780-785.
9. Zimmerman J, Brännström M, Bergdahl C, Aziz A, Hermansson J. Long-term follow up of sexual function and steroid levels in women after perimenopausal hysterectomy with or without concomitant oophorectomy. *J Clin Med* 2023 Jul;12(15):4976.
10. Brännström M, Hellström M. Prospects for use of bioengineered tissue from stem cells in gynaecology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023 Jul; 102(7);102:808-810.
11. Broecker V, Brännström M, Bösmüller H, et al. Reproducibility of rejection grading in uterus transplantation: A Multicenter Study.



- Transplant Direct 2023;9:e1535.
12. Brännström M, Racowsky C, Carbonnel M, et al. Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. *Hum Reprod Update* 2023 Sep;29(5):521-544.
  13. Brännström M. The need for animal research in the field of uterus transplantation in males. *Transplantation* 2023 Oct;107(10):2105-2106.
  14. Ekberg J, Hjelmsberg M, Norén Å, Brännström M, Herlenius G, Baid-Agrawal S. Long-term trajectory of kidney function in uterus transplant patients under treatment with tacrolimus and after transplantectomy: results of the first cohort. *Transplantation Direct* 2023 Oct;9(10):e1525.
  15. Järholm S, Kättström A, Kvarnström N, Dahm-Kähler P, Brännström M. Long-term health-related quality-of-life and psychosocial outcomes after uterus transplantation: a 5-year follow-up of donors and recipients. *Hum Reprod* 2023 Nov;39(2): 374–381.7
  16. Hu M, Zhang Y, Zhang X, Zhang XY, Huang X, Lu Y, Li Y, Brännström M, et al. Defective uterine spiral artery remodelling and placental senescence in a pregnant rat model of polycystic ovary syndrome. *Am J Pathol* 2023 Dec;193(12):1916-1935.

### Huvudman

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

### Medarbetare

Cecilia Malmsten  
Laura Miller  
Magnus Palmer  
Charlotte Palmqvist  
Åsa Åkesson  
Anna Lindfors  
Emilia Alfonzo  
Maria Lycke  
Katja Stenström-Bohlin  
Claudia Mateuoi  
Karin Bergmark  
Khalil Helou

### Finansiärer

ALF  
Cancerfonden  
Stiftelsen Cancera  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons  
forskningsfond

### Utveckling och utvärdering av gynekologisk tumörkirurgi

Studier med olika forskningsfrågeställningar kring gynekologisk tumörkirurgi som explorativa studier av nya potentiella prognostiska faktorer och associationer i relation till överlevnad, recidiv, kirurgiska komplikationer och livskvalitet. Därutöver evaluering av fertilitetsbevarande kirurgi avseende onkologiskt och fertilitetsutfall vid corpus- och cervixcancer samt utveckling av nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning vid gynekologisk cancer och biomarkörer.

Bakgrund: Gynekologisk cancer innefattar ovarialcancer (äggstockscancer) corpuscancer (livmodercancer), cervixcancer (livmoderhalscancer) och vulvacancer, vilka tillsammans utgör cirka 10% av all kvinnlig cancer i Sverige och drygt 3000 insjuknar årligen. Den primära behandlingen av alla de gynekologiska cancersjukdomarna är i synnerhet kirurgi med eller utan adjuvant onkologisk behandling i form av kemo- och radioterapi. All behandling utvecklas gentemot precisionsmedicin med en mer individualiserad behandling med patientens prognos, morbiditet och livskvalitet i fokus.

Ovarialcancer har högst mortalitet bland de gynekologiska cancersjukdomarna och majoriteten diagnostiseras i ett avancerat stadium där recidiv är vanligt förekommande. Primär behandlingen består utav en kombination av kirurgi, med syfte att ta bort all synlig tumör så kallad makroskopisk tumörfrihet, systemisk kemoterapi samt olika målinriktade behandlingar såsom angiogenes- och/eller PARP-hämmare. Ovarialcancer är en heterogen cancersjukdom och individualiserad behandling förespråkas. Det är dock fortsatt oklart hur den specifikt skall genomföras vid olika histologier, stadier och mutationer. Vidare är kirurgin under ständig utveckling, både den extensiva komplicerade kirurgin vid avancerade stadier, den stadieindelade kirurgin vid tidiga stadier samt fertilitetsbevarande kirurgi.

Corpuscancer är den vanligaste gynekologiska cancerformen där incidensen ökar på grund utav ökad förekomst av övervikt och en åldrande befolkning. Primär kirurgi är den rekommenderade behandlingen och kan vara utmanande på flera sätt, i synnerhet med kvinnor med morbid adipositas. Prognosen är generell god. Det finns dock en grupp kvinnor i den s.k. lågriskgruppen som har en högre risk för recidiv och dessa bör identifieras möjligen med molekylära biomarkörer för att kunna rekommenderas optimal adjuvant onkologisk behandling. Vidare utförs en stadieindelade lymfkörtelutrymning för att identifiera lymfkörtlar med mikroskopisk cancerväxt. Det finns nya potentiella metoder för lymfkörteldiagnostik som är under utveckling. Det är också av betydelse att

utföra livskvalitetsforskning för kvinnor med gynekologisk cancer som har en god prognos med förväntad lång överlevnad.

Incidensen av cervixcancer har stadigt minskat de senaste årtiondena men stagnerat de senaste åren och ungefär 25% får sin diagnos före 40 års ålder dvs i fertil ålder. Det finns även kvinnor i fertil ålder som diagnostiseras med corpuscancer. Primärbehandlingen är således vanligtvis radikal kirurgi som omöjliggör framtida reproduktion men enskilda kvinnor kan få fertilitetsbevarande behandlingar och dessa behöver evalueras.

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

- Att i kompletta populationskohort studera specifika tumörkaraktistika, såsom biomarkörer, och deras associationer med överlevnad och recidiv med ändamål identifiera prognostiska faktorer som i en framtid kan gå mot precisionsmedicin.
- Att evaluera och utveckla nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning.
- Att utvärdera livskvalitet före och efter kirurgisk behandling och studera socioekonomiska associationer för att identifiera patientgrupper som kan behöva extra stöd och sjukvård.

Metoder: Retrospektiva populationskohortstudier på gynekologisk cancer där man kan utföra ”prospective score matching” och logistiska regressionsanalyser med utfall som överlevnad och recidiv för att kunna identifiera oberoende signifikanta riskfaktorer.

- Att utföra prospektiva pilotstudier på nya diagnostiska metoder och jämföra med konventionella diagnostiska metoder.
- Att utföra longitudinella prospektiva livskvalitetsundersökningar i samband med kirurgisk primärbehandling.

Klinisk betydelse: Att studera prognostiska faktorer vid gynekologisk cancerbehandling skulle kunna medföra en mer individualiserad kirurgisk primärbehandling och gå gentemot precisionsmedicin med optimalt utfall på överlevnad och sjukdomsfri överlevnad med minskad morbiditet och ökad livskvalitet samt utveckla en förfinad lymfkörteldiagnostik.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Palmér M, Åkesson Å, Marcickiewicz J, Blank E, Hogström L, Torle M, Mateoiu C, Dahm-Kähler P, Leonhardt H. Accuracy of transvaginal ultrasound versus MRI in the PreOperative Diagnostics of low-grade Endometrial Cancer (PODEC) study: a prospective multicentre study. *Clin Radiol* 2023 Jan 78(1):70-79.
2. Åkesson Å, Adok C, Dahm-Kähler P. Recurrence and survival in endometrial cancer – a population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2023 Jan 168:127-134.
3. Lindfors A, Järholm S, Dahm-Kähler P. Health-related quality of life after robotic surgery for endometrial cancer: a prospective longitudinal one-year follow-up study. *Arch Gynecol Obstet* 2023 Aug;308(2):515.
4. Werner Rönnerman E, Pettersson D, Nemes S, Dahm-Kähler P, et al. Trefoil factor family proteins as potential diagnostic markers for mucinous invasive ovarian carcinoma. *Front Oncol* 2023 Feb 2;12:1112152.
5. Wenzel HHB, Hardie AN, Moncada-Torres A, ..., Dahm-Kähler P, et al. A federated approach to identify women with early-stage cervical cancer at low risk of lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2023 Feb 26;185:61-68.

### *Disputation*

Åsa Åkesson in March 31, 2023. Title; Endometrial Cancer - Studies on recurrences, complications and preoperative diagnostics. Opponent Professor Frederic Amant, Department of Oncology, KU Leuven and Department of gynecological oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam.

### *Huvudhandledare*

1. Cecilia Malmsten; Fertilitetsbevarande kirurgi och behandling vid gynekologisk cancer

### *Bihandledare*

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



### Huvudman

Ian Milsom  
ian.milsom@gu.se

### Medarbetare

Julia Gyhagen  
Maria Gyhagen  
Helena Hognert  
Tagrid Jar-Allah  
Jennie Larsudd-Kåverud  
Ingela Lindh  
Mattias Molin  
Ida Nilsson  
Jwan Al Mukhtar Othman  
Mathias Pålsson  
Johanna Rydelius  
Kajsa Sandberg  
Adrian Wagg  
Sigvard Åkervall  
Åsa Åkesson

### Finansiärer

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

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

#### Sammanfattning

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

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

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

Våra studier på preventivmedel har resulterat i tillgång till nya preventivmedel och vår forskargrupp har medverkat i framtagningen av hormonspiralen, Mirena som har varit ett värdefullt tillskott till världens preventivmedelsarsenal. Resultaten från projektet har visat att primär

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

Studierna över förekomsten HPV i cervix har haft betydelse för en bättre förståelse av utvecklingen av cellatypier i cervix och cervixcancer. I studier har vi uppmärksammat att kvinnor som inte deltar 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), e.g. 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 atypies 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 dysplasia and cervix cancer and about new, more effective methods of contraception which also reduce menstrual bleeding and dysmenorrhea.

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Milsom I, Gyhagen M. Does the climacteric influence the prevalence, incidence and type of urinary incontinence? *Climacteric*. 2023 Apr;26(2):75-79.
2. Nilsson IEK, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Severity and impact of accidental bowel leakage two decades after no, one or two sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Apr;228(4):447.e1-447.e19.

3. Gyhagen J, Åkervall S, Larsudd-Kåverud J, Molin M, Milsom I, Wagg A, Gyhagen M. The influence of age and health status for outcomes after mid-urethral sling surgery – a nationwide register study. *Int Urogynecol J* 2023 Apr;34(4):939-947.
4. Larsudd-Kåverud J, Gyhagen J, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Wagg A, Gyhagen M. The influence of pregnancy, parity and mode of delivery on urinary incontinence and prolapse surgery – a national register study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;228(1):61.e1-61.e13.
5. Gyhagen M, Åkervall S, Larsudd-Kåverud J. Surgery for stress urinary incontinence and genital prolapse is almost exclusively related to vaginal births – pregnancy seemed to lack significant long-term effects. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep;229(3):351-351.e1.

#### *Disputerad*

Ida E.K. Nilsson. The long-term effects of obstetrical anal sphincter injury on pelvic floor function.  
Huvudhandledare: Maria Gyhagen; Bihandledare: Ian Milsom.

#### *Pågående doktorandprojekt*

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





### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansörer

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

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

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

Huvudsyftet med studien är att i en randomiserad multicenterstudie utvärdera två olika modellers förmåga att bland patienter med PUL korrekt klassificera en ektopisk graviditet som högrisk- samt missfall och normala graviditeter som lågrisk-graviditeter, efter två hCG provtagningar. Studien har pågått sedan 2018 inom VGR (SU och SkaS) och rekryteringen avslutades januari 2023. Studien förväntas medföra en förbättrad hCG tolkning och därmed skulle en större andel av lågriskgraviditeter kunna handläggas med en mer begränsad uppföljning än vad som görs i dag. Resurser kan koncentreras till högriskgraviditeter och flertalet patienter behöver inte komma på frekventa återbesök. Resultat kommer att publiceras under 2024.

### Hysterektomi och OPPortunistisk SAIpingektomi (HOPPSA)

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

Bakgrund: Ovarialcancer drabbar årligen ca 700 kvinnor i Sverige. Det är en allvarlig sjukdom som ofta upptäcks först i sena stadier och har därför en hög dödlighet. Nya teorier avseende uppkomsten av ovarial-cancer innefattar att den mest aggressiva typen kan starta med förstadiet i tuban och sprida sig sekundärt till ovariet. Opportunistisk salpingektomi har börjat förespråkas i samband med elektiv hysterektomi, som prevention mot ovarialcancer. Livstidsrisken att drabbas av ovarialcancer är låg (ca 2%), men eftersom canceren är svår att upptäcka och har ett besvärligt förlopp,

skulle den möjliga nyttan kunna överväga ev nackdelar och kostnader med ingreppet. Design: Studien görs inom GynOp-registret och dess befintliga rutiner. Urval, samtycke, randomisering och uppföljning sker i registret. De primära utfallsmåtten på kort sikt är Komplikationer upp till 8 veckor efter operation, samt Klimakteriesymptom ett år efter operation. Hypotesen är att det inte är någon ökad risk för dessa komplikationer vid salpingektomi. Ovarialcancer analyseras som ett långtidsutfall med data från Cancerregistret och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

En interimsanalys är gjord 2021 och studien fortsätter enligt plan. I slutet av 2024 eller början av 2025 beräknas studien ha rekryterat färdigt för att kunna analysera utfallet Komplikationer.

Betydelse: Studien kommer att ge svar på om salpingektomi i samband med en hysterektomi, inte innebär en ökad risk för komplikationer, både avseende direkta kirurgiska komplikationer och påverkan på ovariet som tidigare lägger klimakteriet. Den informationen är viktig vid pre-operativ rådgivning. På lång sikt kommer studien ge svar på om ovarialcancerincidensen påverkas.

### **SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)**

Med samma bakgrund som till HOPPSA, dvs att potentiellt kunna förebygga framtida epitelial ovarialcancer genom att göra opportunistisk salpingektomi, har SALSTER studien planerats. Det är en R-RCT i GynOp registret. Patienter som ska genomgå en laparoskopisk sterilisering randomiseras till salpingektomi eller traditionell sterilisering med tubarligering. Primära utfall är komplikationer efter 8 veckor samt ålder vid menopause. Studien har en non-inferiority design och vill påvisa att det inte är en ökad risk för komplikationer eller påverkan på ovarialfunktionen som skulle kunna orsaka att klimakteriet inträffar tidigare. All uppföljning sker via redan etablerade rutiner med enkäter i GynOp. En interimsanalys gjordes 2022 och studien fortsätter enligt plan. Rekryteringen avslutades i början av 2023. Studien förväntas bidra på samma sätt som HOPPSA, att ge underlag för en pre-operativ rådgivning till kvinnor huruvida det finns ökade risker med opportunistisk salpingektomi. Resultat avseende komplikationer kommer att publiceras under 2024.

### **Kirurgisk behandling av apikal prolaps**

Prolaps förekommer hos hälften av alla medelålders kvinnor, och ger besvärande symptom hos 8,3%. Livstidsrisken är 11-20% för kvinnor att genomgå prolapskirurgi och årligen utförs över 8000 prolapsingrepp i Sverige. Hysterektomi, borttagande av livmodern, är en operation som varje år utförs på ca 7000 svenska kvinnor. Efter en sådan operation får mellan 5-8% framfall av vaginaltoppen, vaultprolaps. Tillämpning av framfallskirurgi varierar mycket världen över, och bristen på väl genomförda studier är konstaterad. Det saknas evidens för vilka metoder som är mest effektiva, särskilt gällande patientrapporterad uppföljning. Det svenska väl validerade rikstäckande registret för gynekologisk kirurgi, Gynop, ger goda förutsättningar för att studera kirurgisk behandling av apikal prolaps med sin höga återrapporteringsfrekvens och kombinerade läkar- och patientrapportering. Syftet är att utvärdera effekt och resultat av olika operationsmetoder för apikal prolaps avseende ettårsresultat, patientnöjdhet och frekvens allvarliga komplikationer samt belysa samhällsekonomiska effekter av dessa för vården och samhället i stort.

### **Valideringsstudier i GynOp**

Parallellt med ovan beskrivna studier i GynOp pågår ett valideringsarbete av hur komplikationer registreras i GynOp. Det första arbetet rör hysterektomi och adnexdelen av registret. I en enkätstudie har fiktiva patientfall med olika typer av komplikationer bedömts av specialister samt läkare under utbildning i obstetrik/gynekologi. Det andra arbetet rör bäckenbottenkirurgi och har ett liknande upplägg. I ytterligare en studie har komplikationsregistreringen i GynOp jämförts med nationella hälsodataregister såsom Patientregistret och Läkemedelsregistret.

#### *English summary*

Two projects concern prevention of epithelial ovarian cancer by performing opportunistic salpingectomy, i.e. removing the Fallopian tubes at the time of other surgical gynaecological procedures like hysterectomy and laparoscopic sterilisation. The two trials HOPPSA (Hysterectomy and OPPortunistic SALpingectomy)

and SALSTER (SALpingectomy at STERilisation) are conducted within the GynOp register and investigate the safety of the procedures regarding surgical complications and possible impact on ovarian function and menopause. Registration of complications in GynOp have been validated in two additional studies regarding hysterectomy and adnexal surgery.

A third validation study in GynOp regards prolapse surgery, as part of a larger project investigating surgical methods for prolapse appearing after hysterectomy.

PUL, pregnancy of unknown location is a common diagnosis at the gynaecological emergency unit, requiring large resources to avoid the potentially life-threatening condition ectopic pregnancy. The PUL trial comparing two diagnostic models has now been completed and will improve both the medical and the psychological management of patients.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Blomqvist L, Nyström HF, Hellgren M, Strandell A. Preconceptual thyroid peroxidase antibody positivity in women with recurrent pregnancy losses may contribute to an increased risk for another miscarriage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98:259-269
2. Sangskär H, Berglin L, Sengpiel V, Svanberg T, Svensson M, Berter B, Elden H, Sjögren P, Strandell A, Carlsson Y. Safety, effectiveness, women's experience, and economic costs of outpatient induction in women with uncomplicated pregnancies: A systematic review and meta-analyses. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161:343-355.
3. Chong KY, Solangon S, Barnhart K, Causa-Andrieu P, Capmas P, Condous G, de Waard L, Duffy JMN, Horne AW, Memtsa M, Mol F, Oza M, Pesce R, Strandell A, et al. International Collaboration on Core Outcomes in Ectopic Pregnancy. A core outcome set for future research in ectopic pregnancy: an international consensus development study. *Fertil Steril*. 2023;119:804-812.
4. Wennerholm UB, Bergman L, Kuusela P, Ljungström E, Möller AC, Hongolo Vala C, Ekelund AC, Liljegren A, Petzold M, Sjögren P, Svensson M, Strandell A, Jacobsson B. Progesterone, cerclage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies - A systematic review and meta-analyses. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1111315.
5. Idahl A, Liv P, Darelius A, Collins E, Sundfeldt K, Pålsson M, Strandell A. HOPPSA update: changes in the study protocol of Hysterectomy and OPPortunistic SALpingectomy, a registry-based randomized controlled trial. *Trials*. 2023;24:222.
6. Strandell A, Hellgren M. Time to stop routine prescription of low-molecular-weight heparin to women with recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia. *Lancet*. 2023;402:6-7.
7. Wassén L, Borgström Bolmsjö B, Frantz S, Hagman A, Lindroth M, Rubertsson C, Strandell A, et al. Child and maternal benefits and risks of caseload midwifery - a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:663.
8. Magarakis L, Idahl A, Sundfeldt K, Liv P, Pålsson M, Strandell A. SALpingectomy for STERilisation (SALSTER): study protocol for a Swedish multicentre register-based randomised controlled trial. *BMJ Open* 2023;13(9):e071246.
9. Collins E, Liv P, Strandell A, et al. Physicians' assessment of complications after gynecological surgery in Sweden: The GYNCOM survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102:1479-1487.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Johan Fistouris, "Pregnancy of unknown location" (PUL) – prediction models, management and patients' experiences.
2. Anna Darelius, The Fallopian tube – to be or not be removed.
3. Leonidas Magarakis, Salpingectomy for sterilization.
4. Jennifer Campbell, Surgical Management of Apical Pelvic Organ Prolapse.

*Bihandledare*

1. Johanna Rydelius, Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.
2. Elin Collins, Opportunistic bilateral salpingectomy at the time of hysterectomy – adoption of the procedure in Sweden, consequences in the short and long term as well as perceptions and experiences among women having hysterectomy.
3. Caroline Stadelmann, Vaginal progesterone as luteal support for improvement of live birth in frozen/thawed in-vitro fertilization natural cycles; a multicenter, open, randomized trial (ProFET).

### Huvudman

Karin Sundfeldt  
karin.sundfeldt@gu.se

### Medarbetare

Elin Bernson  
Therese Carlsson  
Malhiha Chaudry  
Anna Dareljus  
Maria Forslund  
Johanna Häll  
Carina Iloson  
Björg Kristjánsdóttir  
Anna Linder  
Maria Lycke  
Jacob Malchau-Lauesgaard  
Constantina “Claudia” Mateoiu  
Ida Nygren Hansson  
Amanda Olsson Widjaja  
Sara Schumacher  
Anders Ståhlberg  
Benjamin Ulfenborg

### Finansiärer

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

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

#### Summary

We specialize in the biology of epithelial ovarian cancer (OC) and our goal is to minimize deaths by detecting OC in curable stages. To accomplish this, we search for new biomarkers for screening and early detection of OC. We have performed several studies with discovery of potential single biomarkers and panels of biomarkers. Blood, ovarian cyst-fluid, cervical and endometrial liquid biopsies is used for discovery and validation studies. The human ovarian surface epithelium (OSE) is a single layer of simple flat to cuboidal cells that cover the surface of the cortical stroma. It is widely accepted that ovarian tumorigenesis, as other cancers, is triggered by the accumulation of genetic alterations in epithelial cells. But the hypothesis of OSE as the cell of origin is currently challenged by the findings that the most common subtype high grade serous cancer (HGSC) originates in the fimbria of the fallopian tube.

Transformation of normal cells into cancer cells is influenced by the ovarian microenvironment and inflammation. In particular we are interested in preneoplastic changes in the fallopian tube, in women with the chronic inflammatory disease endometriosis and cervical sampling from the screening program.

Current studies in the group and within several collaborative efforts focus on:

- Exploring new diagnostic tools for early detection or screening for gynecologic cancer.
- Validate promising findings in larger cohorts.
- Define biomarkers for each subtype of OC for better differential diagnostics and treatment decision.
- NK-cell immunotherapy for ovarian cancer.
- Define women at risk for OC eligible for prophylactic surgery – large national register randomized clinical trial.

#### Research tools and resources

Prospective continuous sampling and meticulous keeping of the Sahlgrenska Gynecology Cancer Biobank.

- Different protein-based approaches, mass spectrometry, proximity extension assay (OLINK-platforms), antibody arrays, glycomics and nanoparticle-aided glycovariant assays.
- Whole exom-seq both from liquid biopsies and whole tissue, macro or micro dissected by laser beam technique.
- Ultra-sensitive sequencing for detection of rare mutations (SimSenSeq)
- GMS560 seq (Genomic Medicine Sweden)
- Cell culture, protein and RNA expression analysis.
- Flow cytometry, immunohistochemistry and tissue micro arrays (TMA).

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Kang E-Y, Weir A, Meagher NS,...Sundfeldt K (nr 112/148)... Ramus SJ, Köbel M. CCNE1 and survival of patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Cancer*, Mar 2023. 1;129(5):697-713
2. Jain S, Parimelazhagan Santhi P, Vinod R, Afrin Ruma S, Huhtinen K, Pettersson K, Sundfeldt K, Leivo J, Gidwani K. Aberrant glycosylation of  $\alpha 3$  integrins as diagnostic markers in epithelial ovarian cancer. *Clin Chim Acta*, Mar 2023 15:543:117323.
3. Idahl A, Liv P, Darelus A, Collins E, Sundfeldt K, Pålsson M, Strandell A. HOPPSA update: changes in the study protocol of Hysterectomy and OPPortunistic SALpingectomy, a registry-based randomized controlled trial. *Trials*, Mar 2023 24;24(1):222.
4. Köbel M, Kan EY, Weir A, ..., Sundfeldt K, ..., Brenton JD. p53 and ovarian carcinoma survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *J Pathol Clin Res*. May 2023, 9(3):208-222.
5. Bernson E, Huhn O, Karlsson V, Hawkes D, ..., Sundfeldt K, Colucci F. Identification of Tissue-Resident Natural Killer and T Lymphocytes with Anti-Tumor Properties in Ascites of Ovarian Cancer Patients. *Cancer (Basel)*. Jun 2023 27;15(13):3362.
6. Magarakis L, Idahl A, Sundfeldt K, Liv P, Pålsson M, Strandell A. SALpingectomy for STERilisation (SALSTER): study protocol for a Swedish multicentre register-based randomised controlled trial. *BMJ Open*, Sep 2023 4;13(9);e071246.
7. Saner FAM, Takahashi K, Budden T,...Sundfeldt K..., Garsed DW. Concurrent RB1 loss and bRCA-deficiency predicts enhanced immunological response and long-term survival in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *medRxiv*, Nov 2023 10:2023.11.09.23298321.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Carina Iloson. Early identification of somatic symptoms among women as part of somatization disorder secondary to previous sexual trauma. Biträdande handledare: Susanne Bernhardsson, Anna Möller.
2. Jacob Malchau-Lauesgaard. Tumour specific mutations in gynecological cancer and disease – how and when can we detect them? Biträdande handledare: Anna Linder, Anders Ståhlberg, Benjamin Ulfenborg.
3. Amanda Olsson Widjaja. New diagnostic tools for detection of ovarian carcinoma and its pre-malignant lesions. Biträdande handledare: Anna Linder, Anders Ståhlberg, Benjamin Ulfenborg
4. Sara Schumacher. Characterization and detection of precancerous lesions and early-stage cancers in the gynecologic tract. Biträdande handledare: Anna Linder, Benjamin Ulfenborg, Claudia Mateoiu.
5. Maliha Chaudry. Kirurgisk behandling av benigna och maligna cystor i ovariet. Riskbedömning för, och prognos vid peroperativ cystruptur. Biträdande handledare: Maria Forslund, Pernilla Dahm-Kähler, Benjamin Ulfenborg.

#### *Bihandledare*

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

## Huvudman

Lina Bergman  
lina.bergman.2@gu.se

## Medarbetare

Henrik Hagberg  
Joakim Ek  
Verena Sengpiel  
Helen Elden  
Jonatan Oras  
Teresia Svanvik  
Anna Karin Wikström  
Susanne Hesselman  
Karolina Linden  
Anna Sandström  
Malin Andersson  
Lilja Thorgeirsdottir  
Niclas Carlberg  
Roxanne Hastie  
Stephen Tong  
Susan Walker  
Catherine Cluver  
Carlos Escudero  
Manu Vatish  
Teelkien van Veen  
Henrik Zetterberg  
Kaj Blennow  
Valentina Bucher  
Owen Herrock  
Ellen Kupka

## Finansiärer

Vetenskapsrådet  
Hjärnfonden  
STINT  
Göteborgs Läkaresällskap  
Svenska Läkaresällskapet  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning  
Märta Lundqvist Stiftelse  
Jeanssons stiftelser  
Jane och Dan Olssons  
Stiftelse för Vetenskapliga  
ändamål  
FoU Västra Götaland  
ALF

## Preeklampsi: En translationell approach

### Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är att genom en translationell approach

- förstå och kartlägga olika patofysiologiska mekanismer och potentiella prediktorer kring maternella organkomplikationer vid preeklampsi på kort- och lång sikt med fokus på cerebrala komplikationer
- kartlägga läkemedels inverkan på preeklampsi som prevention och/eller behandling
- utvärdera och skapa prediktionsmodeller av preeklampsi i tidig graviditet samt vid diagnos av preeklampsi för att förutsäga komplikationer
- genomföra läkemedelsprövningar vid preeklampsi som syftar till att förlänga graviditeten vid tidigt debuterande sjukdom och minska graden av förtidsbörd hos barnet.

Preeklampsi drabbar 2-8% av gravida kvinnor och är en av de vanligaste orsakerna till direkt mödradödlighet. Preeklampsi är dessutom en stor bidragande faktor till förtidsbörd då boten för preeklampsi är förlossning och kvinnan ofta behöver förlösas före graviditeten har nått fullgången tid. Preeklampsi drabbar inte bara kvinnan och barnet i det akuta skedet utan kvinnor med preeklampsi har även ökade risker för kardiovaskulär sjukdom, epilepsi, njursvikt och demens senare i livet.

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

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

Vår forskargrupp har projekt inom fem huvudområden: 1) Internationella databaser och biobanker för biomarkörer, kliniska variabler och fysiologiska tester för en ökad förståelse av bakomliggande orsaker till organpåverkan och möjliga prediktorer/diagnostiska test vid manifest preeklampsi 2) Djurmodeller och in vitro studier för att utvärdera läkemedels effekter och studera blod-hjärnbarriären och cerebral cirkulation vid preeklampsi. 3) prediktionsmodeller för preeklampsi i tidig graviditet 4) epidemiologiska studier för att bättre förstå långtidseffekter efter preeklampsi och även effekter av medicinering på olika utfall samt 5) randomiserade kontrollerade studier av effekter av läkemedel för att bromsa förloppet vid manifest preeklampsi samt förebygga utveckling av preeklampsi för kvinnor med hög risk. Forskningen sammanfattas på [www.preeclampsiaresearch.com](http://www.preeclampsiaresearch.com)



## Summary

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

- Understand underlying causes to and possible predictors for maternal organ complications in preeclampsia on short- and long-term with focus on cerebral complications
- Evaluate the effects of medications for prevention and treatment of preeclampsia
- Evaluate and create prediction models for preeclampsia in the first trimester and at time of diagnosis of preeclampsia to predict complications to the disease.
- Treatment trials for early onset preeclampsia where the main aim is to prolong pregnancy and reduce the burden of preterm birth.

Preeclampsia affects 2-8% of the pregnant population. It is one of the most common causes of direct maternal mortality. In addition, preeclampsia is a main contributing factor to preterm birth since the mother often has to be delivered before term. Preeclampsia does not only affect the woman and her child on short-term but the woman and has also an increased risk of cardio- and cerebrovascular disease later in life and in addition, also an increased risk of dementia and epilepsy. There is a lack of evaluated models to predict what women that will be affected by preeclampsia and also diagnostic tests and predictors for organ injury after established diagnosis. There is a gap in knowledge regarding the causality between preeclampsia and long-term complications. A greater understanding about the underlying pathophysiology of acute organ complications could contribute to new targets for treatment and possibly prevention of long-term organ injuries. Current treatment consists of blood pressure control and in more serious cases magnesium sulphate to prevent seizures (eclampsia).

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

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Wallin N, Bergman L, Smith GN. Pregnancy-associated cardiovascular risks and postpartum care; an opportunity for interventions aiming at health preservation and disease prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* Epub 2023 Nov 27.
2. Hartmann S, Botha SM, Gray CM, Valdes DS, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Herse F, Bergman L, et al. Can single-cell and spatial omics unravel the pathophysiology of pre-eclampsia? *Journal of Reproductive Immunology* 2023; 159:104136.
3. Cluver CA, Bergman L, Bergkvist J, et al. Impact of fetal growth restriction on pregnancy outcome in women undergoing expectant management for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2023; 62(5):660-667.
4. Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, McAuliffe FM, Poon LC; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. FIGO pregnancy passport: A useful tool for women and their healthcare providers on health risks following pregnancy complications. *Int Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023; 162(3):787-791.
5. Carlsson Y, Sandström A, Bergman L, et al. Comparing the results from a Swedish pregnancy cohort using data from three automated placental growth factor immunoassay platforms intended for first-trimester preeclampsia prediction. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2023; 102 (8): 1084-1091.787-791.

6. Thorgeirsdóttir L, Lindén K, Bergman L, Sengpiel V, Nyman V, Elden H. The experience of being a partner to a childbearing woman whose pregnancy is complicated by pre-eclampsia: A Swedish qualitative study. *Sexual & Reproductive Healthcare* 2023; 36: 100847.
7. Bartho LA, Kandel M, Walker SP, Cluver CA, Hastie R, Bergman L, et al. Circulating chemerin is elevated in women with preeclampsia. *Endocrinology* 2023; 164 (5): bqad041.
8. Maxwell CV, Shirley R, O'Higgins AC, ..., Bergman L, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Management of obesity across women's life course: FIGO Best Practice Advice. *Int Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023; 160 (S1): 35-49.
9. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023; 160 (S1): 22-34.
10. Adam S, McIntyre HD, Tsoi KY, Kapur A, Ma RC, Dias S, Okong P, Hod M, Poon LC, Smith GN, Bergman L, et al; FIGO Committee on the Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Pregnancy as an opportunity to prevent type 2 diabetes mellitus: FIGO Best Practice Advice. *Int Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023; 160 (S1): 56-67.
11. Killeen SL, Donnellan N, O'Reilly SL, ...Bergman L, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Using FIGO Nutrition Checklist counselling in pregnancy: A review to support healthcare professionals. *Int Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023; 160 (S1): 10-21.
12. Escudero C, Kupka E, Ibanez B, Sandoval H, Troncoso F, Wikström AK, Lopez D, Acurio J, Torres-Vergara P, Bergman, L. Brain vascular dysfunction in mothers and their children exposed to preeclampsia. *Hypertension* 2023; 80 (2): 242-256.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Niclas Carlberg, Dynamic cerebral autoregulation and endothelial dysfunction in preeclampsia (bihandledare Sven Egron Thörn och Tor Damén).
2. Ellen Kupka, Aspirin in preeclampsia and preterm birth (bihandledare Susanne Hesselman och Roxanne Hastie).
3. Valentina Bucher, Preeclampsia and the brain – clinical and pre-clinical studies of cerebral complications in preeclampsia (bihandledare Joakim Ek och Catherine Cluver).

##### *Bihandledare*

1. Malin Andersson, Organ failure in preeclampsia (huvudhandledare Jonatan Oras).
2. Lilja Thorgeirsdottir, Preeklampsi under graviditet, förlossning och fram till ett år efter förlossningen – med fokus på kognition, upplevelser och självskattad hälsa (huvudhandledare Helen Elden).
3. Paliz Nordlöf Callbo, Preeclampsia and the cardiovascular system - prediction and long-term outcome (huvudhandledare Anna Karin Wikström).
4. Therese Friis, Eclampsia in Sweden and the importance of the blood-brain barrier in preeclampsia and eclampsia. (huvudhandledare Anna Karin Wikström).
5. Joline Asp, Maternal outcomes and placental alterations after alcohol and drug exposure during pregnancy. (huvudhandledare Susanne Hesselman).
6. Lisa Berglin, SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcome, immune response and birth experience (huvudhandledare Verena Sengpiel).



## Huvudman

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

## Medarbetare

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

## Finansiärer

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

## Förbättra utfallet vid graviditet och förlossning för mor och barn

### Fosterövervakning och hjärnskyddande behandling

Forskningen inom denna linje inleddes med den internationella multicenterstudien "Laktatstudien", som bidrog till gränser för skalpblodprov i samband med övervakning av förlossning, och har sedan fortsatt med SweMAG-projektet. I SweMAG leder jag en styrgrupp som har implementerat magnesiumsulfat som hjärnskyddande behandling vid för tidig förlossning i Sverige. Vi genomför nu nationella uppföljningar för att utvärdera behandlingens effekt, med fokus på utfall som cerebral pares och död. Vi planerar även en större uppföljning för att jämföra utfall före och efter implementeringen av behandlingen.

Studier pågår även kring utvecklingen och förhindrande av hjärnskada hos barnet i samband med syrebrist under förlossning och nya fosterövervakningsmetoder. Bland annat undersöks potentialen för MerTK-receptorn som en lämplig måltavla för hjärnskyddande behandling och effekterna av en GLP-1 agonist på omogen hjärna hos för tidigt födda barn.

### Förbättra graviditetsutfall för mor och barn

En nationell forskargrupp där undertecknad representerar VGR arbetar med att utveckla en svensk prediktionsmodell för preeklampsi för att kunna erbjuda tidig behandling till gravida kvinnor med hög risk. Studien IMPACT har inkluderat över 13 000 patienter, varav 3000 i VGR, för att undersöka graviditetsutfall och förlossningsutfall, och vi planerar att publicera resultaten under 2024. Vi har också samlat prover och data från studien för framtida forskning.

Det pågår diskussioner världen över om hur övervakning och hantering av förlossning bäst utförs för att optimera utfallet för både modern och barnet. WHO:s "Labour Care Guide" (LCG) är den första evidensbaserade rekommendationen för övervakning och hantering av förlossning. Dock saknas randomiserade kontrollerade studier som jämför LCG med standardvård i höginkomstländer. Jag sitter i styrgruppen för den nationella multicenterstudien PICRINO, som ska utvärdera det nuvarande använda svenska partogrammet i jämförelse med WHO:s. Studien involverar 22 kliniker i Sverige och utförs enligt så kallad stepped wedge design där klinik efter klinik byter över till det WHO:s partogram och därefter utvärderas utfallen före och efter.

Jag är även involverad i studien OPTION, där vi undersöker säkerheten och effekten av att starta upp förlossningen hemma jämfört med på sjukhus. Studien ska ta reda på om det är lika säkert för mor och barn att starta upp förlossningen hemma som på sjukhus och att kvinnorna föder vaginalt i samma utsträckning som vid igångsättning på sjukhus. Studien innebär att över 90% av Sveriges förlossningskliniker deltar och vi behöver

randomisera 8890 kvinnor. Jag deltar i den internationella forskningsstudien TURRIFIC, som koordineras från Australien och inkluderar forskningscenter från flera länder, inklusive Australien, England och Finland. Studien syftar till att jämföra två olika läkemedel, URsodeoxycholic acid (UCDA) och Rifampicin, för att behandla svår Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP). Genom en randomiserad kontrollerad studie (RCT) undersöker vi vilken behandling som är mest effektiv och säker för att hantera detta tillstånd hos gravida kvinnor. Samarbetet har även lett till publikation inom Primär Skleroserande Kolangit och graviditet.

#### *Förbättra graviditetsutfall för mor och barn – fokus fostermedicin*

Under graviditeten är ultraljud en viktig teknik för att övervaka fostrets utveckling och för att identifiera eventuella komplikationer som kan påverka både mor och barn. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset finns Nordens största förlösningsklinik, vilket ger unika möjligheter att bedriva forskning inom detta område. Vi har producerat betydande forskning inom områden som föreliggande moderkaka och invasiv moderkaka, samt detektion av hjärtfel och andra missbildningar samt fosterdiagnostik avseende kromosomala avvikelser.

#### *Summary*

Improving pregnancy and childbirth outcomes for both mothers and infants is a global concern. In the area of fetal monitoring and neuroprotective treatments, research has made significant strides. SweMAG project's implementation of magnesium sulfate as a neuroprotective treatment for preterm birth in Sweden, along with ongoing national evaluations, exemplifies this progress. Studies also focus on preventing and managing fetal brain injury due to birth asphyxia, exploring promising treatments like Mer-TK receptors and GLP-1 agonists. Additionally, efforts to predict and treat preeclampsia early in pregnancy are underway, with the IMPACT study examining outcomes in over 13,000 patients, including 3000 in VGR. Discussions persist globally on optimizing labor care, with WHO's Labor Care Guide being a landmark in evidence-based recommendations. The PICRINO study, evaluates the WHO's partogram against the current Swedish one, aiming to enhance labor management. Similarly, the OPTION study assesses the safety and efficacy of initiating labor at home versus in a hospital setting. Lastly, advancements in fetal medicine at Sahlgrenska University Hospital have contributed to detecting conditions like invasive placenta and congenital heart defects. In summary, our research endeavors strive to enhance maternal and infant care, with a long-term benefit.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Ryberg J, Carlsson Y, Strömberg U, Thunström E, Svanvik T. Induction with prostaglandin and risk of uterine rupture in multiparous women: a register-based study in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Nov 4.
2. Nayagam JS, Weismüller TJ, ..., Carlsson Y, et al, the International PSC Study Group (IPSCSG). Maternal liver outcomes of pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis: worsening liver-related symptoms associated with poorer long-term prognosis. *JHEP Rep.* 2023 Oct 31;6(1):100951.
3. Hellström S, Jonsdotter A, Jonsson M, Herbst A, Ågren J, Ådén U, Pettersson K, Saltved S, Domellöf M, Hagberg H, Carlsson Y. A follow up on the feasibility after national implementation of magnesium sulphate for neuroprotection prior to preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(12):1741-8.
4. Toorell H, Carlsson Y, et al. Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology.* 2023 Sep 29:1-9.
5. Carlsson Y, Sandström A, Bergman B, et al. Comparison of three automated immunoassays for determination of Placental Growth Factor (PlGF) intended for preeclampsia prediction during early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 Aug;102(8):1084-1091.
6. Veje M, Linden K, Sengpiel V, Carlsson Y, et al. Working conditions for healthcare workers at a Swedish university hospital infectious disease department during the COVID-19 pandemic – Barriers and facilitators to maintaining employee wellbeing. *Front Psychol.* 2023 May 18;14:1183084.

7. Akerstrom M, Sengpiel V, Hadžibajramović E, Carlsson Y, et al. The COPE Staff study: Study description and the initial report regarding job satisfaction, work-life conflicts, stress, and burnout among Swedish maternal and neonatal health care workers during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Sep;162(3):989-997.
8. Sangskär H, Berglin L, Sengpiel V, Svanberg T, Svensson M, Berter B, Elden H, Sjögren P, Strandell A, Carlsson Y. Safety, effectiveness, women's experience, and economic costs of outpatient induction in women with uncomplicated singleton pregnancies: a systematic review and meta-analyses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 May;161(2):343-355.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

1. Andrea Jonsdotter. Perinatal brain damage and phagoptosis. Planerad disputation 240226.
2. Heléne Sangskär. Outpatient induction of labor – safety, outcome and experience.
3. Radha Korsoski. Can the use of a next generation partograph based on WHO's latest intrapartum care recommendation improve maternal and neonatal outcome?

*Bihandledare*

1. Maria Revelj. Venous thromboembolism in obstetric patients, with special focus on COVID-19 related thromboembolism.
2. Hanna Toorell. Development of novel biomarkers for brain injury and infections in birth asphyxia. Planerad halvtidskontroll 2024.
3. Jakob Bäckstrand. Postnatalet utfall efter antenatal hydronefros; samt långtidsuppföljning av behandlingsalternativ vid höggradig spädbarnsreflux.



## Huvudman

Henrik Hagberg  
henrik.hagberg@obgyn.gu.se

## Medarbetare

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

## Finansörer

ALF  
EU-Horizon 2020  
Vetenskapsrådet  
Medical Research Council  
Göteborgs Läkaresällskap  
Hjärnfonden  
Juntendo University  
School of Medicine  
Lilla Barnets Fond  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Stiftelsen Sigurd och Elsa  
Goljes Minne  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond  
Åhlén stiftelsen

## Perinatale hjärnskador

### Sammanfattning

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

De övergripande hypoteserna är att:

Mitokondriell dysfunktion och inflammatorisk aktivering inducerar apoptotisk och nekrotisk celldöd som är kritisk för hjärnskadan efter hypoxi-ischemi. Dessutom är nedbrytning av skadade mitokondrier (mitofagi), tillverkning av nya mitokondrier (biogenes) och mitokondriell fragmentering (fission) kritiska för cellskadan, hjärnans utveckling och förmåga till reparation. Nya neuroprotektiva strategier utvecklas och vi tror att s.k. "glukagon-like peptide -1" receptor analoger (som till exempel Exendin-4) och mesenkymala stamceller har potential för klinisk implementering. Bakterier inducerar inflammation i fostret som involverar hjärnan och där orsakar skada eller ökar hjärnans känslighet för skada (s.k. "sensitisering") på kort och lång sikt. Mekanismerna för sensitisering undersöks experimentellt och vår hypotes är att en subpopulation av T-celler (gamma-delta T celler) är av betydelse. I parallella kliniska studier undersöks det inflammatoriska transkriptomet och proteomet i blodet hos förtidigt födda och fullgångna barn med asfyxi och i cervix/vagina samt fostervatten vid hotande förtidsbörd. Nivåerna relateras till förtidsbörd, hjärnskada och det neurologiska utfallet. Vi har nyligen visat att flera hjärnskadeproteiner i navelsträngsblod predikterar graden av neonatal encefalopati och vi undersöker nu om inflammationsmarkörer i kombination med hjärnskadeproteiner diskriminerar mellan de barn som blir neurologiskt friska och de som utvecklar neurologiska problem. Ökad kunskap om hjärnskademekanismer, och en ökad molekylär klinisk förståelse om sambandet mellan mitokondriella och immunoinflammatoriska processer och hjärnskadesyndrom kan leda fram till förbättrad diagnostik, terapi och prevention och en minskad perinatal neurologisk morbiditet.

## Perinatal Brain Injury

### Summary

Each year, 300 children suffer from neurological handicaps as a result of perinatal brain injury. The aim of the project is to clinically and experimentally investigate the importance of mitochondria-related and immuno-inflammatory mechanisms of brain injury.



The overarching hypotheses are:

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

Bacteria induce an inflammatory response systemically which propagates to the CNS and inflict injury or augments the vulnerability to secondary insults (so called “sensitization”) in both the short- and long-term perspective. Mechanisms behind sensitization are explored experimentally and currently we hypothesize that a subpopulation of T-cells (gamma-delta T cells) is critically involved. In parallel clinical studies, changes in the transcriptome and proteome in the blood of preterm infants and term asphyxiated infants as well as in cervical/vaginal fluid from women in preterm labour are related to preterm birth, brain injury and neurological outcome. Recently, we have found that CNS proteins released after injury predict the degree of hypoxic-ischemic encephalopathy and we are currently investigating to what extent inflammatory/infectious biomarkers in combination with brain injury proteins discriminate between those with and without neurological sequelae. An increased clinical and experimental understanding of molecular brain injury and reparative mechanisms result in improvements in diagnostics, prevention and therapy and a lower neurological morbidity in the neonate.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Toorell H, Carlsson Y, Hallberg B, O’Riordan MN, Walsh BH, O’Sullivan MP, Boylan GB, Zetterberg H, Blennow K, Murray D, Hagberg H. Neuro-Specific and Immuno-Inflammatory Biomarkers in Umbilical Cord Blood in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology*. 2023;121(1):25-33.
2. Kawamura T, Singh Mallah G, Ardalan M, Chumak T, Svedin P, Jonsson L, Jabbari Shiadeh SM, Goretta F, Ikeda T, Hagberg H, Sandberg M, Mallard C. Therapeutic Effect of Nicotinamide Mononucleotide for Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Mice. *ASN Neuro*. 2023; 15:17590914231198983.
3. Hellström S, Jonsdotter A, Jonsson M, Pettersson K, Saltvedt S, Herbst A, Ågren J, Ådén U, Domellöf M, Hagberg H, Carlsson Y. A follow up on the feasibility after national implementation of magnesium sulfate for neuroprotection prior to preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(12):1741-1748.
4. Nilsson G, Mottahedin A, Zelco A, ..., Hagberg H, Leavenworth JW, Wang X. Two different isoforms of osteopontin modulate myelination and axonal integrity. *FASEB Bioadv*. 2023;5(8):336-353.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

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

#### *Bihandledare*

1. Andrea Jonsdotter: Role of phagoptosis in perinatal brain injury. Huvudhandledare: Ylva Carlsson.
2. Rim Berggren: Novel biomarkers of asphyxia and infection. Huvudhandledare: Ylva Carlsson

## Huvudman

Margareta Hellgren  
margareta.hellgren@  
vgregion.se

## Medarbetare

Adalbjörg Björgvinsdottir  
Lennart Blomqvist  
Niclas Carlberg  
Gunvor Ekman-Odeberg  
(KI)  
Anna Hagman  
Anders Jeppsson  
Ove Karlsson  
Pelle Lindqvist  
Maria Revelj  
Tommy Sporrang  
Annika Strandell

## Finansiärer

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

## Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

### Sammanfattning

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framför allt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer men också vid preeklampsi. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbnig vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbnig vid habituell abort och vid preeklampsi. Dessutom studerar vi lågmolekylärt heparins farmakokinetik vid svår fetma i samband med graviditet. Nytt läkemedel tafoxiparin studeras avseende påverkan på förlossningsförlopp.

### *I. Jämförelse av antikoagulantiaeffekt av LMH bestämt med TEG respektive anti-F Xa aktivitet.*

Denna studie avser att finna en snabb metod för bedömning av risk för blödning vid förlossning och vid behov av EDA/spinal. Resultatet visar att anti-FXa inte kan ersättas av tromboelastografi (TEG). Arbetet insänt till IJOA.

### *II. Uppföljningar behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet 2000-2018*

Obstetriskt och neonatalt utfall studeras i relation till normal graviditet utan antikoagulantibehandling. Delarbete i avhandling. Doktorand Maria Revelj.

### *III. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet*

Studier av förekomst av lungemboli, olika diagnostiska metoder vid misstanke på lungemboli och uppföljning efter lungemboli.

### *IV. Tafoxiparins påverkan på förlossningsförlopp*

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

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Lindqvist PG, Westerlund E, Hellgren M. Swedish obstetric thromboprophylaxis guideline: background and update. J Obstet Gynaecol. 2023 Dec;43(2):2241527.

*Pågående doktorandprojekt*

*Bihandledare*

1. Maria Revelj. Uppföljning av behandling av tromboemboliska komplikationer under graviditet 2000-2018. Huvudhandledare Verena Sengpiel.

## Huvudman

Bo Jacobsson  
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

## Medarbetare

Kristina Adams Waldorf  
Nina Abersek  
Malin Barman  
Gustaf Biasoletto  
Teresa Cobo  
Linda Englund-Ögge  
Felix Evers  
Maria Hallingström  
Stefan Johansson  
Julius Juodakis  
Marian Kacerovský  
Jana Matulová  
Pol Solé Navais  
Staffan Nilsson  
Pål Njølstad  
Mahsa Nordqvist  
Patricia Nyeboe  
Verena Sengpiel  
Hedvig Sundelin  
Panagiotis Tsiartas  
Marc Vaudel  
Karin Ytterberg  
Fikret Zahirovic

## Finansiärer

ALF  
Forte  
National  
Institutes of Health (NIH)  
Norges Forskningsråd  
Vetenskapsrådet

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

### Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är:

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

Förtidsbörd är ett internationellt samhällsproblem och den viktigaste orsaken till perinatal dödlighet och sjuklighet. Det orsakar majoriteten av alla dåliga graviditetsutfall, bland annat drygt 70% av all perinatal död och nästan hälften av alla postnatale neurologiska komplikationer.

Förtidsbördsfrekvensen i Sverige är 5,6%. Förtidsbörd har en komplex etiologi med många olika potentiella bakomliggande orsaker. Infektiösa tillstånd tros vara orsaken till omkring 25-40% av all förtidsbörd. När en kvinna kommer in med symtom på hotande förtidsbörd har vi idag ingen effektiv behandling för att förebygga det. Många interventioner, bland annat tokolytika och antibiotika, har prövats för att förlänga graviditeten och förbättra utfallet för de barn som föds för tidigt men inga stora framsteg har gjorts. Vissa antibiotikastudier har till och med antytt att det kan vara skadligt för barnet att ge kvinnan antibiotika under graviditeten.

Vår forskargrupp har projekt inom tre huvudområden: 1) biomarkörer och inflammation i livmodern i relation till förtidsbörd 2) genetiska studier för att försöka förstå mekanismer varför förlossningen startar vid en viss graviditetstidslängd 3) epidemiologiska studier för att bättre förstå spontan förtidsbörd.

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

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

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

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

## **Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics**

### *Summary*

The main focus of our research is:

- to understand and describe different aspects of the preterm delivery process and child outcome,
- to explore the genetics and gene by environment interaction of timing of birth (including preterm delivery and post term delivery)
- to explore basic epidemiological relations regarding preterm delivery and child outcome
- to develop and test different methods for improving fetal medicine.

Preterm delivery (PTD) is a global health problem and the main cause of perinatal mortality and long-term morbidity. It causes the majority of all adverse pregnancy outcomes, e.g. more than 70% of all perinatal death and half of all postnatal neurological complications. The PTD rate in Sweden is 5,6%. PTD has a complex etiology with many potential underlying causes. Infectious conditions are believed to cause about 25-40% of all PTD. When a pregnant woman comes to the hospital with symptoms of threatening PTD, we do not have any effective treatment to use to prevent the condition. Many interventions, among others the use of tocolytes and antibiotics, has been used with the intention to prolong the pregnancy and improve the outcome for the children born preterm. However, these have had few advances. Some studies on antibiotics for threatening PTD have even suggested that it could be harmful for the fetus if the pregnant woman receives antibiotics.

Our research group are active within three areas of research 1) biomarkers and inflammation in the uterus in relation to preterm delivery 2) genetic studies to better understand the mechanisms behind the timing of parturition 3) epidemiological studies to better understand spontaneous preterm delivery. The main aims of project 1 and 2 are to identify and explore if certain proteins, peptides, genes or/and metabolites can predict spontaneous PTD, early in the pregnancy as well as when symptoms occur. We also want to better understand the mechanisms of spontaneous PTD and that will be possible by analyzing polymorphisms in maternal, paternal and fetal gene. Furthermore, gene-gene and gene-environment interactions will be studied. Finally, we want to explore the potential mode of action regarding probiotics and PTD. The studies of project 1 and 2 will be performed as a multinational collaboration with women from both Europe and the US. Maternal plasma, amniotic fluid, and vaginal and cervical fluid will be analyzed by proteomics (two-dimensional gel electrophoresis, tandem mass spectrophotometry, two dimensional chromatofocusing, reversephase high-performance liquid chromatography, MudPIT analysis, MALDI spectra) and by Luminex technology. Genes will be analyzed with genome wide association (GWA) technique in both single and multiloci models. Since women without symptoms of threatening PTD in early pregnancy as well as women with symptoms later in pregnancy will be studied, we will be able to chart which proteins and genes are important. We are also able to study the effect of probiotics.

The significance of this research is obvious as the consequences of PTD can be death of a lifelong handicap. Biomarkers for, and an increased molecular understanding of spontaneous PTD, will make it possible to understand strategies for early detection, early intervention, treatment and prevention. The studies will also improve the knowledge of the association between intake of probiotics and different inflammatory conditions during pregnancy, which can affect the prevalence of PTD. In a later stage, the study can also contribute with

dietary recommendations during pregnancy. A reduction of the prevalence of spontaneous PTD will have a consequential effect on perinatal health as well as on public socioeconomic health aspects.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, ..., Jacobsson B, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardio-vascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; Jan;160 Suppl 1:22-34.
2. Maxwell CV, Shirley R, O'Higgins AC, ..., Jacobsson B, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Management of obesity across women's life course: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; Jan;160 Suppl 1:35-49.
3. Daskalakis G, ..., Jacobsson B. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; Dec;36(1):2160628.
4. Wiik J, Vaernesbranden MR, Jonassen CM, ..., Jacobsson B, et al. Maternal human papillomavirus infection during pregnancy and preterm delivery, a mother-child cohort study in Norway and Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023; Mar;102(3):344-354.
5. Frier EM, Lin C, Reynolds RM, Allegaert K, Been JV, Fraser A, Gissler M, Einarsdóttir K, Florian L, Jacobsson B, et al. Consortium for the Study of Pregnancy Treatments (Co-OPT): An international birth cohort to study the effects of antenatal corticosteroids. *PLoS One.* 2023; Mar 2;18(3):e0282477.
6. Solé-Navais P, ..., Early Growth Genetics Consortium; Estonian Biobank Research Team; Danish Blood Donor Study Genomic Consortium; ..., Jacobsson B. Genetic effects on the timing of parturition and links to fetal birth weight. *Nat Genet.* 2023; Apr;55(4):559-567.
7. Darmstadt GL, Kirkwood B, Gupta S; WHO Strategic and Technical Advisory Group of Experts for Maternal, Newborn, Child, and Adolescent Health and Nutrition KMC Working Group. Collaborators: WHO Strategic and Technical Advisory Group of Experts for Maternal, Newborn, Child, and Adolescent Health and Nutrition KMC Working Group: Darmstadt GL, ..., Jacobsson B, et al. WHO Global Position Paper and Implementation Strategy on kangaroo mother care call for fundamental reorganisation of maternal-infant care. *Lancet.* 2023; May 27;401(10390):1751-1753.
8. Torell A, Stockfelt M, ..., Jacobsson B, Rudin A, Lundell AC. Low-density granulocytes are related to shorter pregnancy duration but not to interferon alpha protein blood levels in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2023; Jun 22;25(1):107.
9. Kaceroovsky M, Musilova I, ... Jacobsson B. Cervical excisional treatment increases the risk of intra-amniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2023; Jul;229(1):51.e1-51.e13.
10. Juodakis J, Ytterberg K, Flatley C, Sole-Navais P, Jacobsson B. Time-varying effects are common in genetic control of gestational duration. *Hum Mol Genet.* 2023; Jul 4;32(14):2399-2407.
11. Wang L, Rossi RM, ..., Jacobsson B, et al. A functional mechanism for a non-coding variant near AGTR2 associated with risk for preterm birth. *BMC Med.* 2023; Jul 17;21(1):258.
12. Martin K, Dar P, MacPherson C, ..., Jacobsson B, Norton ME. Performance of prenatal cfDNA screening for sex chromosomes. *Genet Med.* 2023; Aug;25(8):100879.
13. Norton ME, ..., Jacobsson B, Dar P. Obstetrical, perinatal and genetic outcomes associated with non-reportable prenatal cell free DNA screening results. *Am J Obstet Gynecol.* 2023; Sep;229(3):300.e1-300.e9.
14. Budu-Aggrey A, [...], Jacobsson B, ..., Min JL, Brown SJ, Standl M, Paternoster L. European and multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of atopic dermatitis highlights importance of systemic immune regulation. *Nat Commun.* 2023; Oct 4;14(1):6172.
15. Visser GHA, Ubom AE, Neji K, Nassar A, Jacobsson B, Nicholson W; FIGO Childbirth and Postpartum Hemorrhage Committee\* Collaborators: et al. FIGO opinion paper: Drivers and solutions to the cesarean delivery epidemic with emphasis on the increasing rates in Africa and Southeastern Europe. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; Oct;163 Suppl 2:5-9.

16. Pasanen A, Karjalainen MK; FinnGen; Zhang G, Tiensuu H, Haapalainen AM, Ojaniemi M, Feenstra B, Jacobsson B, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of gestational duration and spontaneous preterm birth identifies new maternal risk loci. *PLoS Genet.* 2023; Oct 23;19(10):e1010982.
17. Beaumont RN, ..., Jacobsson B, [...], et al. Genome-wide association study of placental weight identifies distinct and shared genetic influences between placental and fetal growth. *Nat Genet.* 2023;55(11):1807-1819.
18. Ytterberg K, Jacobsson B, Flatley C, Juodakis J, Nilsson S, Sole-Navais P. Exploring the association of parity and its interaction with history of preterm delivery on gestational duration. *Ann Epidemiol.* 2023;87:S1047-2797(23)00170-9.
19. Musilova I, Stranik J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Antibiotic treatment reduces the intensity of intra-amniotic inflammation in pregnancies with idiopathic vaginal bleeding in the second trimester of the pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Epub Jul 28, 2023.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

1. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infection and future health in mother and child.
2. Karin Ytterberg. Familial aggregation of gestational duration.
3. Gustaf Biasoletto. Maternal physical activity type and intensity before and during pregnancy and the effect on pregnancy complications and child outcomes.
4. Nina Abersek. Spontaneous preterm delivery - inflammatory markers in amniotic fluid, placental and umbilical cord blood.
5. Felix Evers. The gestational duration of a human pregnancy: the natural course and the impact of obstetrical interventions.

*Bihandledare*

1. Ann-Beth Nygaard Möller, Maternal and neonatal mortality – the role of the quality of care provided by skilled birth attendants: how competent are skilled birth attendants and how can we measure coverage of skilled birth attendants?
2. Anna Thorell, Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.
3. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
4. Jana Matulová. within a PhD study programme of Gynaecology and Obstetrics at the Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

### Huvudman

Verena Sengpiel  
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Jane och Dan Olssons  
Stiftelse för Vetenskapliga ändamål  
Forte  
Formas  
FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Sigurd och Elsa  
Goljes Minne  
Stiftelsen Mary von Sydows, född Wijk, donationsfond  
Stiftelsen Erik & Lily  
Philipsons minnesfond

### Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall

#### 1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?

OPTION studien är en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie av igångsättning av lågriskkvinnors förlossning (induktion) på sjukhus (rutin idag) eller i hemmet där nästan alla Sveriges förlossningsenheter deltar. Studien ska ta reda på om det är lika säkert för mor och barn att starta upp förlossningen hemma som på sjukhus och att kvinnorna föder vaginalt i samma utsträckning som vid igångsättning på sjukhus. För att kunna visa att det inte är någon skillnad avseende barnens säkerhet behöver 8891 kvinnor randomiseras.

För mer information: [www.optionstudien.se](http://www.optionstudien.se)

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

I ett nationellt projekt vill vi studera hur SARS-CoV-2 påverkar graviditetsutfall samt kvinnans, barnets och partners hälsa genom att 1) bygga upp en databas med koppling till en biobank och 2) följa upp barnens hälsa samt hur föräldrar upplever förlossningen, föräldraskapet, sjukvården och samhället under Coronapandemin.

COPE-studien är en nationell multicenterstudie som inkluderar både friska och sjuka kvinnor, deras barn och partners. Kvinnor och deras barn har lämnat biologiska prover under graviditeten och vid förlossningen. COVID-19-gruppen har följts med provtagning även på BB-mottagning och 2 månader efter förlossningen. Proverna analyseras bland annat avseende förekomst av virus och antikroppar. Barnen följs upp med hjälp av webbaserade enkäter fram till fyra års åldern. Med hjälp av enkäter och djupintervjuer följer vi hur kvinnor och deras partners påverkas i sin upplevelse av att vara gravid och föda barn under pandemin. Data kopplas till svenska hälso- och kvalitetsregister. Rekryteringen till studien har avslutats december 2022 och projektet befinner sig nu i analysfas.

För mer information: [www.copestudien.se](http://www.copestudien.se)

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

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

För mer information: [www.snaks.se/cope-staff](http://www.snaks.se/cope-staff)



### 3) GOTS – Gothenburg triage system

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

### 4) SAVE - Sen Avnavling vid behov av VEntilation

Studien ska undersöka vad som händer om man låter navelsträngen vara intakt i minst 3 minuter under pågående neonatal HLR, jämfört med att som på nuvarande sätt, navlar av innan neonatal HLR påbörjas. I hela landet behöver 8000 blivande föräldrar inkluderas. Av dessa beräknas cirka 600 barn kommer behöva neonatal HLR. Primära utfallet är antal barn med låg Apgar < 7 vid 5 minuters ålder. Studien beräknas pågå till höst 2024/vår 2025.

För mer information: [www.savestudien.se](http://www.savestudien.se)

### 5) HPV infektion och graviditetsutfall

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

### 6) CDC4G studien

CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden, [www.cdc4g.se](http://www.cdc4g.se)) är en randomiserad nationell multicenter-studie för utvärdering av Socialstyrelsens nya rekommenderade diagnoskriterier för graviditetsdiabetes. Det förväntade resultatet är en signifikant minskning av andelen stora barn (LGA) och komplikationer relaterade till detta under förlossning och BB-tiden. Inkluderingen skedde under 2018 och nu pågår analys av data. Under ledning från Göteborg genomförs substudier till CDC4G som ska ta reda på hur kvinnan upplever att få diagnosen graviditetsdiabetes

För mer information: [www.cdc4g.se](http://www.cdc4g.se)

### 7) PregDem studien

I ett tvärvetenskapligt projekt studeras graviditetens effekter på den politiska uppfattningen. Att bli gravid är omvälvande, men det saknas kunskaper om hur denna livsomställning påverkar föräldrarnas politiska uppfattning och relation till samhället. Projektet genomförs med hjälp av en redan etablerad panel, Medborgarpanelen vid SOM- institutet, som består av 60 000 svenska medborgare. Kvinnor och deras partners har rekryterats till ”graviditetspanelen” i samband med tidig ultraljudsundersökning på kvinnokliniken SU/ÖS. Skillnader mellan olika länder ska undersökas i samarbete med forskare i Kanada, Irland, Danmark och Finland.

För mer information: ([www.pregdem.se](http://www.pregdem.se))

### Vetenskaplig rapport

#### *Publicerade artiklar*

1. Wiik J, Vaernesbranden MR, Jonassen CM, ..., Sengpiel V, et al. Maternal human papillomavirus infection during pregnancy and preterm delivery, a mother-child cohort study in Norway and Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 Mar;102(3):344-354.

2. Veje M, Linden K, Sengpiel V, Carlsson Y, et al. Working conditions for healthcare workers at a Swedish university hospital infectious disease department during the COVID-19 pandemic: barriers and facilitators to maintaining employee wellbeing. *Front Psychol.* 2023;14:1183084.
3. Thorgeirsdóttir L, Linden K, Bergman L, Sengpiel V, Nyman V, Elden H. The experience of being a partner to a childbearing woman whose pregnancy is complicated by pre-eclampsia: A Swedish qualitative study. *Sex Reprod Healthc.* 2023;36:100847.
4. Sangskar H, Berglin L, Sengpiel V, et al. Safety, effectiveness, women's experience, and economic costs of outpatient induction in women with uncomplicated pregnancies: A systematic review and meta-analyses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;161(2):343-55.
5. Kacerovsky M, Musilova I, Baresova S, Kolarova K, Matulova J, Wiik J, Sengpiel V, Jacobsson B. Cervical excisional treatment increases the risk of intraamniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):51 e1- e13.
6. Akerstrom M, Sengpiel V, Hadzibajramovic E, et al. The COPE Staff study: Study description and initial report regarding job satisfaction, work-life conflicts, stress, and burnout among Swedish maternal and neonatal healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(3):989-97.

### *Disputation*

Linnéa Lindroos

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Linnéa Lindroos. Obstetric triage. Disputation 231124.
2. Mahsa Nordqvist. Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
3. Lisa Berglin. SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcomes, immune response and birth experience
4. Camilla Buskhe Pauli. Partners experience of induction of labour and childbirth with extra focus on outpatient induction.
5. Maria Revelj. Venous thromboembolism in obstetric patients, with special focus on COVID-19 related thromboembolism

#### *Bihandledare*

1. Lilja Thorgeirsdóttir. Kognition, upplevelser och självskattad hälsa hos kvinnor med preklampsi undergraviditeten, efter förlossningen och upp till ett år efter förlossningen.
2. Heléne Sangskär. Outpatient induction safety, outcome and experience.
3. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infections and future health in mother and child.
4. Pia Vikner. Telemonitoring in antenatal care in pregnant women with diabetes and consequences of being diagnosed with gestational diabetes on self-efficacy, sense of coherence, childbirth experience and breastfeeding self-efficacy.
5. Emelie Stotzer. Arbetsmiljö inom kvinnosjukvården – samband mellan de organisatoriska förutsättningarna, arbetsförhållanden, patientsäkerhet och hälsa hos medarbetare och chefer.
6. Gustaf Biasoletto. Maternal physical activity type and intensity before and during pregnancy and the effect on pregnancy complications and child outcomes.



### Huvudman

Ulla-Britt Wennerholm  
ulla-britt.wennerholm  
@vgregion.se

### Medarbetare

Henrik Hagberg  
Verena Sengpiel  
Lars Ladfors  
Christina Bergh  
Helen Elden  
Sissel Saltvedt  
Sophia Brismar Wendel  
Olof Stephansson  
Anna-Karin Wikström  
Helena Fadl  
Jan Westström  
Göran Wennergren  
Mikael Svensson  
Nils-Gunnar Pehrsson  
Mattias Molin  
John Allotey

### Finansiering

ALF  
FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons  
Forskningsfond

## Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42

### *Svensk sammanfattning*

I en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie har vi tidigare jämfört induktion av förlossning i graviditetsvecka 41+0 (41 veckor+0 dagar) med exspektans (Swedish postterm induction study SWEPIIS). Vi fann en signifikant högre perinatal dödlighet med den rutin för igångsättning vid överburenhet som då rekommenderades i Sverige dvs vid 42 veckor jämfört med att sätta igång förlossningen vid 41 veckor. Andelen kejsarsnittsförlossningar, stora blödningar eller stora bristningar hos mamman skiljde sig inte mellan grupperna. Kvinnans upplevelse av förlossningen påverkades inte negativt. Vi fann också att igångsättning vid 41 veckor var kostnadseffektivt. Vår slutsats var att gravida kvinnor som når 41 veckor bör kunna erbjudas igångsättning av förlossningen. Efter publikationen av SWEPIIS och ytterligare analyser har man inom Nationellt programområde (NPO) för kvinnosjukdomar och förlossning utarbetat nya riktlinjer för handläggning i graviditetsvecka 41 som publicerats hösten 2021. Riktlinjerna innebär att alla gravida skall erbjudas muntlig och skriftlig information i graviditetsvecka 41 och att alla skall kunna erbjudas induktion i början på vecka 41.

1. I en populationsbaserad registerstudie undersöker vi nu effekterna av de nya riktlinjerna, dvs induktionsfrekvens, neonatalt utfall inkluderande intrauterin fosterdöd och perinatal död samt maternellt utfall såsom kejsarsnittsfrekvens för förlossningar i graviditetsvecka 41+0 eller senare i Sverige. Data från graviditetsregistret, neonatalregistret och statistiska centralbyrån analyseras med avseende på utfall för förlossningar (endast enkelbörd) efter graviditetsvecka 41+0 för åren 2017 till 2023. Resultaten beräknas kunna presenteras 2024.

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

### *Summary in English*

After the publication of Swedish Postterm Induction study (SWEPIIS) new Swedish national guidelines for management of late term pregnancies were published in 2021. These included that all pregnant women whose pregnancies last 41 weeks should be informed about the advantages and disadvantages of induction of labour, and those who then want to be induced

should be offered this option. We expected that these new guidelines will increase the rate of induction of labour at 41 weeks.

1. In a population-based register study we will follow up these new guidelines in Sweden concerning the rate of induction of labour, perinatal mortality, neonatal and maternal morbidity. We will use data from the Swedish Pregnancy Register, Swedish Neonatal Quality Register, and Statistics Sweden between 2017 and 2023 to analyse maternal and neonatal outcome for singleton deliveries after 41+0 gestational weeks. Data will be presented in 2024.

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

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Magnus MC, Håberg SE, Rönö K, Romundstad LB, Bergh C, Spangmose AL, Pinborg A, Gissler M, Wennerholm UB, Opdahl S. Risk of stroke the year following a delivery after using assisted reproductive technologies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023 Dec 29.
2. Kluge L, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. The association between body mass index and live birth and maternal and perinatal outcomes after in-vitro-fertilization: a national cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 11;14:1239702.
3. Magnus MC, Fraser A, Håberg SE, Rönö K, Romundstad LB, Bergh C, Spangmose AL, Pinborg A, Gissler M, Wennerholm UB, et al. Maternal Risk of Cardiovascular Disease After Use of Assisted Reproductive Technologies. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1;8(9):837-845.
4. Henningsen AA, Opdahl S, Wennerholm UB, et al. Risk of congenital malformations in live-born singletons conceived after intracytoplasmic sperm injection: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Fertil Steril*. 2023 Nov;120(5):1033-041.
5. Wennerholm UB, Bergman L, Kuusela P, et al. Progesterone, cerclage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies – A systematic review and meta-analyses. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 28;10:1111315.
6. Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2023 Sep;120(3 Pt 1):449-456.
7. Ginström Ernstad E, Hanson C, Wånggren K, Thurin-Kjellberg A, Hulthe Söderberg C, Syk Lundberg E, Petzold M, Wennerholm UB, Bergh C. Preimplantation genetic testing and child health: a national register-based study. *Hum Reprod*. 2023 Apr 3;38(4):739-750.
8. Westvik-Johari K, Håberg SE, Lawlor DA, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, et al. The challenges of selective fertility and carryover effects in within-sibship analyses: the effect of assisted reproductive technology on perinatal mortality as an example. *Int J Epidemiol*. 2023 Apr 19;52(2):403-13.
9. Westvik-Johari K, Lawlor DA, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, et al. Risk of stillbirth and neonatal death in singletons born after fresh and frozen embryo transfer: cohort study from the Committee of Nordic Assisted Reproduction Technology and Safety. *Fertil Steril*. 2023 Feb;119(2):265-76.
10. Sandvei MS, Pinborg A, Gissler M, ..., Wennerholm UB, et al. Risk of ovarian cancer in women who give birth after assisted reproductive technology (ART)-a registry-based Nordic cohort study with follow-up from first pregnancy. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(5):825-832.
11. Petersen S, Westvik-Johari K, Spangmose AL, ..., Wennerholm UB, Opdahl S. Risk of Hypertensive Disorders in Pregnancy After Fresh and Frozen Embryo Transfer in Assisted Reproduction: A Population-Based Cohort Study With Within-Sibship Analysis. *Hypertension*. 2023 Feb;80(2):e6-e16.

*Disputation*

Tove Wikström. Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm in low- and high-risk pregnancies. Huvudhandledare Henrik Hagberg. Disputation 4 Dec, 2023

*Pågående doktorandprojekt*

*Bihandledare*

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



### Huvudman

Hanna Hebelka  
hanna.hebelka@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiering

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Vetenskapsrådet  
Jerringfonden  
Åke Wibergs Stiftelse

### Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non-invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population

#### *Sammanfattning på svenska*

Behovet av att karaktärisera levern hos barn med leversjukdom har ökat i takt med att nya behandlingar utvecklas och att vissa sjukdomar ökar hos barn (till exempel fettinlagringssjukdomar), där invasiv biopsi idag är gold standard. Hos barn, som sövs vid biopsi, tillkommer sövningsrelaterade problem. Med elastografi (ultraljud/MR) kan leverfibros estimeras icke-invasivt genom att mäta leverstelheten. Det är en väletablerad teknik för att värdera leverfibros hos vuxna, dock ej hos barn. För att validera elastografi på barn, och för att kunna implementera tekniken i klinisk rutin, behövs storskaliga prospektiva studier.

Syftet är att validera elastografi (ultraljud och MR) för icke-invasiv leverkaraktärisering hos barn med leversjukdom, fastställa gränsvärden för fibros och att utvärdera om elastografi kan fenotypa (fibros/inflammation/steatos) leversjukdom hos barn. Målet är att implementera elastografi i klinisk rutin och minska de invasiva biopsierna, och därmed också den biopsi-associerade sövningen, som behövs hos barn idag. Prospektivt, över 5 år, inkluderas leversjuka barn i behov av biopsi (400 barn/50 kontroller). Med ultraljud elastografi erhålles mått som speglar fibros, inflammation och steatos, direkt följt av biopsi i samma område. Elastografimått jämförs med histologi, serologi, ålder och typ av leversjukdom. På en delpopulation kommer dessutom både regionala (ultraljud) och globala (MRI) elastografimått att utföras och jämföras. Om tillförlitliga gränsvärden för fibros kan erhållas med elastografi kan leverfibros diagnostiseras/monitoreras utan biopsi. Om vävnadskaraktäriseringen ytterligare kan förbättras genom att lägga till flera bildbaserade biomarkörer, vilket speglar även steatos och inflammation, är det möjligt att fenotypa sjukdom och därigenom förbättra diagnostik och individualisera behandling utan biopsi. Nyttopotentialen av detta projekt är därför stor, både för individen som socioekonomiskt.

#### *Summary*

The goal is to implement the image-based elastography technology in clinical routine for improved diagnostics and surveillance of liver disease in children, to reduce the need of invasive biopsies that require anaesthesia in children. The aim is to validate elastography (ultrasound and MRI) for non-invasive liver characterization in children, establish cut-off values for fibrosis and to evaluate if elastography can distinguish disease (fibrosis/ inflammation/steatosis) by including novel biomarkers. Prospectively, over 5 years, children with liver disease where biopsy is indicated are consecutively included (400 children/50 controls). With ultrasound elastography the stiffness, viscosity and attenuation of the liver is measured (reflecting fibrosis/inflammation/steatosis), followed by a biopsy.



Elastography measures are compared to histology, serological markers, age, sex and type of liver disease. On a sub-sample, both regional (ultrasound) and global (MRI) elastography measures are also compared and related to histology and serological markers. If cut-off values for fibrosis can be obtained with elastography, liver fibrosis can be monitored without biopsy. If tissue characterization could be further improved by adding multiple image-based biomarkers it is possible to phenotype liver disease, and thereby improve diagnostics and individualize treatment, without invasive biopsies. Hence, this project has great potential to be beneficial for both the individual and socioeconomically.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Cetinic I, de Lange C, Boström H, Ekvall N, Bennet W, Lagerstrand K, Hebelka H, Shear wave elastography and shear wave dispersion correlated to biopsy at the scheduled follow-up of pediatric liver grafts. *Pediatr Transplant* 2023:e14591.
2. de Lange C, Möller T, Hebelka H. Fontan-associated liver disease: Diagnosis, surveillance, and management. *Front Pediatr.* 2023 Mar 3;11:1100514.

#### *Pågående doktorandprojekt*

Ivan Cetinic. Elastografi för detaljerad vävnadskarakteristik av lever på pediatrik population.

### Huvudman

Charlotte de Lange  
charlotte.de.lange@vgregion.se

### Medarbetare

Frida Dangardt  
Kerstin Lagerstrand  
Anna Nyström  
Hanna Hebelka  
Yvonne Simrén  
Staffan Gustavsson  
Jan Sunnegårdh  
Britt-Marie Ekman-  
Joelsson  
Håkan Wåhlander  
Annika Öhman  
Mats Synnergren  
Caroline Berntsson  
Åse A. Johnsson

### Finansiering

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Hjärtebarnsfonden

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

#### *Sammandrag*

Barn med medfödda hjärtfel behöver livslång uppföljning. Flera operationer är ofta nödvändiga där optimal tidpunkt för intervention och behandling är osäker. I detta projekt ska barn med hjärtklaffsjukdom undersökas före/ efter behandling med nya magnetkamera metoder baserat på artificiell intelligens.

Det kan förbättra kartläggningen av hjärtats funktion och eventuella komplikationer för att bättre förutse rätt tidpunkt för behandling.

#### *Summary*

#### *Background*

An increasing number of children with complex congenital heart disease (CHD) are today treated and survive into adulthood. They need a lifelong surveillance for cardiovascular complications and an individualized treatment. In pediatric aortic and pulmonary valve disease, the long-term complications are related to valvular dysfunction with myocardial fibrosis and ventricular dysfunction as a result of longstanding volume or pressure overload. Many patients will need surgery or interventional treatment already in childhood, where the optimal timing of the intervention in different CHD is crucial, as early treatment may prevent irreversible injury to the heart. Moreover, to enable detection of recurrent or new problems early, a long-term diagnostic follow-up is needed where cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become important for a serial reproducible assessment of morphology, function. In addition, advanced methods for flow and tissue characterization have recently been developed. Still the clinical decision of the perfect timepoint and type of treatment of a child, may be difficult in many cases, and better measures are needed.

This project will investigate children with aortic and pulmonary valve disease treated or untreated longitudinally using established CMR measures. Additional newly developed, promising, highly refined and clinically applicable quantitative imaging biomarkers, based on artificial intelligence will be used as compared to the conventional CMR estimates. We aim to evaluate risk stratification and investigate the hemodynamic and morphological changes before and after interventional or surgical treatment at short and long term.

#### *Clinical importance*

If the new refined CMR biomarkers can bring out improved disease characterization, they may reveal feasible in assisting the clinical decision making to optimize timing of intervention and predicting long term

complications. This could hereby contribute to individualize the treatment and improve health in children with CHD. The study may lead to improved patient care and use of socio-economical resources.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Cetinic I, de Lange C, Bostrom H, Ekvall N, Bennet W, Lagerstrand K and H. Hebelka. Shear wave elastography and shear wave dispersion correlated to biopsy at the scheduled follow-up of pediatric liver grafts.” *Pediatr Transplant* 2023:e14591.
2. de Lange C, Möller T, Hebelka H. Fontan-associated liver disease: Diagnosis, surveillance, and management. *Front Pediatr.* 2023 Mar 3;11:1100514.
3. Rasooli R, Giljarhus KET, Hiorth A, Jolma IW, Vinningland JL, de Lange C, Brun H, Holmstrom H. In Silico Evaluation of a Self-powered Venous Ejector Pump for Fontan Patients. *Cardiovasc Eng Technol.* 2023 Jun;14(3):428-446.

#### *Pågående doktortandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

### Kontakt

[www.sahlgrenska.se/  
provningenshet-barn](http://www.sahlgrenska.se/provningsenhet-barn)

### Prövningsenhet barn

Prövningsenhet barn (Pediatric Clinical Research Center (PCRC) - en klinisk prövningsenhet för barn och ungdomar) etablerade sin verksamhet 2015 på Drottning Silvias barnsjukhus. Enheten var landets första kliniska prövningsenhet som inriktar sig att stödja hela spektra av subspecialiteter inom till exempel barnmedicin, barnneurologi, barnonkologi mm. Enheten består idag av ett multiprofessionellt team på 15 anställda med blandad bakgrund enhetschef, medicinskt ansvarig läkare och 12 forskningsledare/koordinatorer/assistenter. All personal är ICH-GCP utbildade och har olika bakgrund samt specialiteter och tillsammans finns stor erfarenhet av kliniska prövningar och barnsjukvård.

Sjukvården är idag hårt belastad och det är inte möjligt att genomföra pediatrika kliniska studier utan särskilt avsatta resurser.

Prövningsenhet barn är en professionell resurs och infrastruktur för pediatrik klinisk forskning vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Enheten har ett stadigt ökande antal studieförfrågningar och pågående studier inom ett brett spektrum av pediatrika specialiteter/subspecialiteter.

Enheten erbjuder support under hela studieprocessen: från idé, planering, ansökan, genomförande till avslut, publicering och arkivering. Enheten kan ge forskningsrådgivning tidigt i projektet, och genom nationella och internationella nätverk har vi också kontakt med expertis inom området.

Enheten kan hjälpa till med enstaka delar av projektet eller vara med genom hela studieprocessen.

Idag bedriver enheten runt 65 studier fördelat på företagssponsrade läkemedelsstudier, prövariniterade läkemedelsstudier,

blodprovtagningsstudier och registrering i kvalitetsregister. PCRC anordnar varje år Sveriges enda Pediatrikt inriktade GCP utbildning som är mycket uppskattad.



- ALF** (15, 19, 23, 27, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 59, 67, 75, 81, 83, 93, 97, 101, 103, 105, 109, 119, 121, 127, 129, 131, 135, 139, 43, 145, 149, 153, 161, 65)
- AnnMari och Per Ahlqvists Stiftelse** (109, 117, 119, 127)
- Barncancerfonden** (23, 27, 31, (41, 37, 81, 87, 103, 73, 67)
- Barnhuset i Stockholm** (93)
- Bayer AB** (155)
- Bertil och Berit Adströms forskningsstiftelse** (73)
- Cancerfonden** (139, 143, 131)
- CSL Behring AB** (155)
- Diabetesfonden** (87)
- Drottning Silvas barn- & ungdomssjukhus forskningsfond** (19)
- Drottning Silvias Jubileumsfond** (59)
- Elin & Carl Linders Fond** (53)
- EU-Horizon 2020** (153)
- Formas** (161)
- Forte** (33, 161)
- FoU Angereds närsjukhus Sjukhusen i Väster** (117)
- FoU Västra Götaland** (19, 23, 27, 33, 73, 83, 101, 117, 135, 149, 49, 67, 75, 81, 87, 105, 121, 139, 143, 145, 155, 161, 165)
- Frimurare Barnhusdirektionen** (41, 67, 73 149)
- Futurum** (67)
- Föreningen Margarethahemmet** (117, 119, 121, 125)
- Gabrielssons Fond** (27)
- Göteborgs Läkaresällskap** (135)
- Göteborgs Läkaresällskap** (15, 67, 73, 75, 81, 87, 135, 143, 145, 149, 153, 155)
- Handlanden Hjalmar Svenssons Forskningsfond** (135)
- Hjärnfonden** (153, 145)
- Hjärt-Lungfonden** (29, 33, 45, 105, 41, 49)
- Hjärtebarnsfonden** (33, 37, 41, 49, 71)
- HKH Kronprinsessan Lovisas förening för barnsjukvård** (59)
- Högskolan Väst** (71)
- Inga-Britt och Arne Lundbergs forskningsstiftelse Stiftelsen** (67, 81, 75)
- Inger Hultman med fleras fond** (87)
- Innovationsfonden VGR** (91)
- Insamlingsstiftelsen för muskeldystrofiforskning** (127)
- Jane & Dan Olssons Stiftelse för Vetenskapliga ändamål** (49, 129, 139, 145, 161)
- Jeanssons stiftelser** (145)
- Jerringfonden** (53, 59)
- Juntendo University School of Medicine** (153)
- Knut & Alice Wallenbergs Stiftelse** (129)
- Kraftstaden** (71)
- Kristina Stenborgs Stiftelse** (53)
- Kurt och Ingrid Dahréns Stiftelse** (109)
- Lena Wäpplings Stiftelse** (139)
- Lilla Barnets Fond** (19, 153)
- Linnéa och Josef Carlssons Stiftelse** (121, 149, 125, 127, 53)
- Marianne & Marcus Wallenbergs Stiftelse** (81)
- Mats Klebergs Stiftelse** (49)
- Medical Research Council** (153)
- Muskelfonden** (127)
- Märta Lundqvist Stiftelse** (145)
- Märtha och Gustaf Ågrens Stiftelse** (117)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), USA** (135)
- National Institutes of Health (NIH), USA** (135)
- Norrbacka - Eugeniastiftelsen** (53, 121)
- Octapharma Nordic AB** (155)
- Odd Fellow** (41)
- OvaCure** (143)
- Petter Silfverskiölds minnesfond** (67)
- PIOs forskningsfond** (81)
- RBUs forskningsstiftelse** (53)
- Reumatikerförbundet** (81)
- Sjöbergstiftelsen** (143)
- South Africa - Sweden University Forum** (71)
- Stiftelsen Assar Gabrielssons Fond** (27, 143)

- Stiftelsen Astma- & Allergiförbundets Forskningsfond** (105)
- Stiftelsen Axel Tielmans Minnesfond** (59)
- Stiftelsen Barnhusdirektionen i Frimurarsamhället i Göteborg** (81)
- Stiftelsen Bo-Göran Bremerts Minne** (127)
- Stiftelsen Cancera** (131, 143)
- Stiftelsen Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus forskningsfond** (49, 59, 75, 103, 15, 73, 81, 87, 119, 125)
- Stiftelsen Elsa och Gustav Lindhs fond** (155)
- Stiftelsen Erik & Lily Philipsons minnesfond** (161)
- Stiftelsen Frimurare** (93)
- Stiftelsen för njursjuka** (73)
- Stiftelsen Gunvor och Ivan Svenssons stiftelse till minne av deras son Ivan** (27)
- Stiftelsen Handlanden Hjalmar Svenssons forskningsfond** (129, 131, 149, 165)
- Stiftelsen Mary von Sydows född Wijk, donationsfond** (103, 149, 153, 161, 165)
- Stiftelsen Petter Silfverskiölds Minnesfond** (59, 121)
- Stiftelsen Professor Lars- Erik Gelins Minnesfond** (49, 73)
- Stiftelsen Samariten** (19, 93)
- Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes Minne**
- Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes Minne** (149, 153, 155, 161)
- Stiftelsen Sunnerdahls Handikappfond** (121)
- Stiftelsen Sällsyntafonden** (127)
- Stiftelsen Wilhelm och Martina Lundgrens Vetenskapsfond** (53, 149, 153, 155)
- STINT** (145)
- Svenska diabetesstiftelsen** (37, 87)
- Svenska Läkaresällskapet** (27, 37, 97, 135, 149, 19, 145)
- Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning** (27, 97, 81, 145)
- Sällskapet Barnavård** (93)
- Triolab AB** (155)
- Vera och Hans Albrechtsons Stiftelse** (67)
- Vetenskapsrådet** (15, 19, 29, 33, 93, 97, 121)
- Vetenskapsrådet** (129, 81, 145, 153, 75, 87)
- Wallenberg Centre for Molecular and Translational Medicine** (27)
- Åhlén stiftelsen** (153)

## Medarbetare

**A. Johnsson, Åse** (171)  
**Abel, Frida** (31)  
**Abersek, Nina** (157)  
**Abrahamsson, Katarina** (23)  
**Abrahamsson, Kate** (59, 63)  
**Acuna Mora, Mariela** (33)  
**Adams Waldorf, Kristina** (157)  
**Adlerberth, Ingegerd** (19)  
**Adolfsson, Peter** (87)  
**Ahlerup, Maria** (15)  
**Akouri, Randa** (129)  
**Al Mukhtar, Jwan Othman** (135)  
**Alberg, Lars** (127)  
**Albertsson Wikland, Kerstin** (19, 67, 103)  
**Alfonzo, Emilia** (131)  
**Alkmark, Mårten** (153)  
**Allotey, John** (165)  
**Allvin, Kerstin** (67)  
**Alm, Bernt** (105)  
**Almqvist-Tangen, Gerd** (75)  
**Andersson, Marie** (53)  
**Andersson, Göran** (103)  
**Andersson, Malin** (145)  
**Andersson, Ola** (161)  
**Andersson-Gäre, Boel** (83)  
**Andiné, Peter** (29)  
**Andreasson, Lotta** (53)  
**Ankarberg-Lindgren, Carina** (75)  
**Arvidsson, Daniel** (37, 49)  
**Ascher, Henry** (117)  
**Askjung, Berit** (121)  
**Atkinson, Mark** (87)  
**Augustin, Hanna** (29)  
**Axberg, Ulf** (123)  
**Backman, Helena** (161)  
**Bandstein, Sara** (129)  
**Barman, Malin** (157)  
**Bay, Annika** (71)  
**Bemark, Mats** (23)  
**Bensing, Sophie** (93)  
**Berg, Stefan** (83)  
**Bergdahl, Ebba** (37, 87)  
**Bergh, Christina** (139, 165)  
**Berghammer, Malin** (91)  
**Berglin, Lisa** (161)  
**Bergman, Gunnar** (45)  
**Bergman, Lina** (149, 161)  
**Bergmark, Karin** (131)  
**Bergren, Rim** (149)  
**Bergsten, Peter** (75)  
**Bergström, Göran** (29)  
**Bernson, Elin** (143)  
**Berntsson, Lillemor** (83)  
**Berntsson, Caroline** (171)  
**Bhat, Misha** (45)  
**Biasoletto, Gustaf** (157)  
**Bjurulf, Björn** (119, 125)  
**Björgvinsdóttir, Adalbjörg** (155)  
**Björk, Anna** (75)  
**Björkman, Kristoffer** (111)  
**Blennow, Kaj** (145)  
**Block, Linda** (15)  
**Blomqvist, Jonathan** (111)  
**Blomqvist, Lennart** (139, 155)  
**Blomstrand, Malin** (31)  
**Bokström, Hans** (129)  
**Borg, Helena** (63)  
**Boström, Petra** (125)  
**Boström, Håkan** (169)  
**Boustedt, Katarina** (75)  
**Bramsved, Rebecka** (29)  
**Brandström, Per** (37, 63)  
**Bratt, Eva-Lena** (49)  
**Brink, Eva** (71)  
**Brismar Wendel, Sophia** (165)  
**Broberg, Anders** (123)  
**Brorsson, Anna-Lena** (33)  
**Bräutigam, Matilda** (53, 59)  
**Bucher, Valentina** (145)  
**Bullinger, Monika** (59)  
**Buratti, Sandra** (49)  
**Burström, Åsa** (33, 71)  
**Buskhe Pauli, Camilla** (161)  
**Bygdell, Maria** (29)  
**Bäckstrand, Jakob** (63, 149)  
**Böhmer, Jens** (49)  
**Börjesson, Mats** (37, 49)  
**Campbell, Jennifer** (139)  
**Carén, Helena** (31)  
**Carlberg, Niclas** (145, 155)  
**Carlsson, Ylva** (63)  
**Carlsson, Annelie** (87)  
**Carlsson, Therese** (143)  
**Carlsson, Ylva** (153, 161)  
**Céлинд, Jimmy** (29)  
**Cetinic, Ivan** (169)  
**Chaplin, John** (71)  
**Chaudry, Malhiha** (143)  
**Chawinga, Emma** (123)  
**Chen, Yun** (37)  
**Claudia, Constantina Mateoiu** (143)  
**Cluver, Catherine** (145)  
**Cobo, Teresa** (157)  
**Collins, Elin** (139)  
**Dahlberg, Anja** (121)  
**Dahlgren, Jovanna** (67)  
**Dahlstrand Rudin, Agnes** (27)



## Medarbetare

**Dahm-Kähler**, Pernilla (129)  
**Dalén**, Magnus (49)  
**Dangardt**, Frida (19, 29, 41, 45, 49, 73, 87, 169, 171)  
**Dangel**, Joanna (45)  
**Darelius**, Anna (139, 143)  
**Darin**, Niklas (125)  
**de Lange**, Charlotte (37, 169)  
**de Miguel Gómez**, Lucía (129)  
**Dellborg**, Mikael (15)  
**Dellenmark Blom**,  
Michaela (63, 53, 75)  
**Dingemann**, Jens (59)  
**Dingemann**, Carmen (59)  
**Donnér**, Isabella (31)  
**E Chaplin**, John (59)  
**Eide Swolin**, Diana (87)  
**Ek**, Torben (23)  
**Ek**, Joakim (145)  
**Ekberg**, Jana (129)  
**Ekdahl**, Helena (63)  
**Ekelund**, Maria (83)  
**Ekman Joelsson**, Britt-Marie (49, 37, 171)  
**Ekman-Odeberg (KI)**, Gunvor (155)  
**Ekström Bergström**, Anette (71)  
**Ekwall**, Olov (41, 83)  
**Ekwall**, Nils (169)  
**Elden**, Helen (145, 149, 161, 165)  
**Elfvin**, Anders (37, 45, 103, 161)  
**Englund-Ögge**, Linda (157, 161)  
**Engstrand Lilja**, Helene (59)  
**Enskog**, Anders (129)  
**Eriksson**, Anna (29)  
**Eriksson**, Maria (123)  
**Escudero**, Carlos (145)  
**Espelund**, Malin (33)  
**Evers**, Felix (157)  
**F Svensson**, Jan (59)  
**Fadl**, Shalan (49)  
**Fadl**, Helena (165)  
**Fast**, Karin (75)  
**Fernell**, Elisabeth (109)  
**Fernlund**, Eva (45)  
**Fernqvist**, Anja (29)  
**Ferreira**, Daniel (93)  
**Fistouris**, Johan (139)  
**Fjeldseth-Sager**, Sophie (37)  
**Flisberg**, Anders (19)  
**Fogelstrand**, Linda (23)  
**Fors**, Hans (67)  
**Fors**, Hans (75)  
**Forsander**, Gun (37, 103)  
**Forslund**, Maria (67, 143)  
**Fovaeus**, Hannah (15)  
**Freyr Gudnason**, Janus (49)  
**Friberg**, Peter (37)  
**Fricke**, Katrin (45)  
**Frid**, Maria (111)  
**Friman**, Vanda (83)  
**Frostdahl**, Hanna (27)  
**Furenäs**, Eva (71)  
**Gatzinsky**, Vladimir (53, 59)  
**Gatzinsky**, Cathrine (63)  
**Gillberg**, Carina (109)  
**Gillberg**, Christopher (109, 121)  
**Gio-Batta**, Monica (19)  
**Goksör**, Emma (33, 105)  
**Goselink**, Rianne (125)  
**Groth**, Klaus (129)  
**Grzyb**, Agnieszka (45)  
**Grönlund**, Marita (75)  
**Gudlaugsdottir**, Katrin (53)  
**Gustafsson**, Staffan (37, 41, 171)  
**Gyhagen**, Julia (135)  
**Gyhagen**, Maria (135, 139)  
**Gyllensten**, Hanna (33)  
**Gyllensvärd**, Johan (19)  
**Hagberg**, Henrik (149, 165)  
**Hagman**, Anna (155)  
**Hahne**, Oscar (119)  
**Hajir**, Mohamad (71)  
**Hallböök**, Tove (111, 125)  
**Hallingström**, Maria (157)  
**Hannah Quitmann**, Julia (59)  
**Hannelius**, Ulf (87)  
**Hanseus**, Katarina (49)  
**Hansson**, Sverker (63, 73, 103)  
**Hanås**, Ragnar (87)  
**Hastie**, Roxanne (145)  
**Hebelka**, Hanna (19, 37, 171)  
**Hellgren**, Kerstin (117)  
**Hellgren**, Margareta (139)  
**Hellman**, Lisa (41)  
**Hellström**, Ann (19)  
**Hellström**, Mats (129)  
**Helou**, Khalil (131)  
**Hennings**, Viktoria (81)  
**Hentz**, Elisabet (19)  
**Herberg**, Ulrike (45)  
**Herlitz**, Johan (15)  
**Hermansson**, Jonas (117)  
**Herrock**, Owen (145)  
**Hesselman**, Susanne (145)  
**Hirvikoski**, Tatja (93)  
**Hlebowicz Frisé**n, Johanna (71)  
**Hognert**, Helena (135)  
**Holmdahl**, Gundela (63)

## Medarbetare

**Holmen, Johan** (15)  
**Holmgren, Anton** (103)  
**Holmqvist, Eva** (121)  
**Häll, Johanna** (143)  
**Hällström, Mikaela** (33)  
**Ibrahim, Ragda** (27)  
**Idahl, Annika** (139)  
**Iloson, Carina** (143)  
**Ivarsson, Liz** (31)  
**Jacobsson, Bo** (19, 161)  
**Jaeggi, Edgar** (45)  
**Jangsten, Elisabeth** (71)  
**Jar-Allah, Tagrid** (135)  
**Jenholt Nolbris, Margaretha** (71)  
**Jennions, Elizabeth** (111)  
**Jeppsson, Anders** (155)  
**Jobe, William** (71)  
**Johansson Gudjonsdottir, Margret** (19)  
**Johansson, Bengt** (71)  
**Johansson, Niklas** (101)  
**Johansson, Stefan** (157)  
**Jonsdotter, Andrea** (149, 153)  
**Jonsson, Sara** (45)  
**Jonsson, Ulrica** (53, 121)  
**Josefsson, Mats** (23)  
**Josefsson, Magdalena** (67)  
**Juodakis, Julius** (157)  
**Järholm, Kajsa** (75)  
**Järholm, Stina** (129)  
**Jönsson, Linus** (53, 59, 149)  
**Kacerovský, Marian** (157)  
**Kalay, Nazli** (103)  
**Karlsson, Lene** (23)  
**Karlsson, Christin** (27)  
**Karlsson, Anna** (83)  
**Karlsson, Göran** (87)  
**Karlsson, Leif** (93)  
**Karlsson, Ove** (155)  
**Kassa, Ann-Marie** (59)  
**Kawan, Lars** (23)  
**Kazamia, Kalliopi** (45)  
**Keski-Nisula, Juho** (15)  
**Khashan, Robert** (27)  
**Kindblom, Jenny** (37)  
**Kjellmer, Ingemar** (117)  
**Korsgren, Olle** (87)  
**Korsoski, Radha** (149)  
**Krishnan, Usha** (59)  
**Kristijansson, Julius** (19)  
**Kristjánsdóttir, Björg** (143)  
**Kroksmark, Anna-Karin** (127)  
**Kupka, Ellen** (145)  
**Kvarnström, Niclas** (129)  
**Kvernebo-Sunnergren, Kjersti** (67, 75)  
**Källén, Karin** (117, 161)  
**Källström, Jonatan** (23)  
**Kämpe, Olle** (93)  
**Käppi, Timo** (101)  
**Ladfors, Lars** (165)  
**Lagerstrand, Kerstin** (37, 73, 169, 171)  
**Langenskiöld, Cecilia** (23)  
**Lannering, Katarina** (19, 45)  
**Larsson, Märten** (19)  
**Larsudd-Kåverud, Jennie** (135)  
**Leach, Susannah** (29)  
**Lehto, Lena** (103)  
**Lemarquis, Andri** (83)  
**Lennartsson, Freda** (105)  
**Lennerling, Annette** (33)  
**Leó Lemarquis, Andri** (81)  
**Lernmark, Åke** (87)  
**Leverin, Anna-Lena** (153)  
**Li, Jiangyuan** (81)  
**Lidén, Hans** (15)  
**Lilja, Lina** (29)  
**Lind, Alexandra** (75)  
**Lindberg, Christopher** (127)  
**Linden, Katharina** (45)  
**Linden, Karolina** (145, 149, 161)  
**Lindén, Magnus** (73)  
**Linder, Anna** (143)  
**Lindfors, Anna** (131)  
**Lindgren, Susanne** (81)  
**Lindh, Ingela** (29, 135)  
**Lindqvist, Pelle** (155)  
**Lindroos, Linnéa** (161)  
**Lingman-Framme, Jenny** (81, 83)  
**Linnér, Tina** (63)  
**Liuba, Petru** (45, 49)  
**Liv, Per** (139)  
**Ludvigsson, Johnny** (87)  
**Lundberg, Lisa** (29)  
**Lundberg, Vanja** (81)  
**Lundeberg, Carl** (93)  
**Lundqvist, Christina** (81)  
**Ly, Helena** (67, 75)  
**Lycke, Maria** (131, 143)  
**Lyckå, Auste** (103)  
**Löfgren, Pia** (63)  
**M Ure, Benno** (59)  
**Magarakis, Leonidas** (139)  
**Magnusson, Amanda** (19, 103)  
**Magnusson, Per** (87, 103)  
**Magnusson, Åsa** (139)  
**Malchau-Lauesgaard, Jacob** (143)

## Medarbetare

**Malmgren, Kristina** (119, 125)  
**Malmodin, Daniel** (87)  
**Malmquist, Marianne** (101)  
**Malmsten, Cecilia** (131)  
**Mandalenakis, Zacharias** (15)  
**Manhem, Stina** (41, 49)  
**Marcus, Claude** (87)  
**Maršál, Karel** (117)  
**Martikainen, Jari** (29)  
**Mateuoi, Claudia** (131)  
**Matulová, Jana** (157)  
**Mellander, Mats** (19)  
**Melldo, Josefin** (41)  
**Mellgren, Karin** (23, 41)  
**Mellström, Elisabeth** (27)  
**Michael, Eva** (111)  
**Miller, Laura** (131)  
**Molin, Mattias** (135, 165)  
**Moon-Grady, Anita** (45)  
**Moons, Philip** (33)  
**Mosiello, Giovanni** (53)  
**Muz, Nataliia** (75)  
**Myrberg-, Erik doktorand** (103)  
**Mårild, Karl** (29)  
**Mårild, Staffan** (29)  
**Möllborg, Per** (105)  
**Mölne, Johan** (129)  
**Nagy, Edit** (71)  
**Nair, Syam** (153)  
**Naurin, Elin** (161)  
**Nijman, Rien** (53)  
**Nilsson, Anders** (19)  
**Nilsson, Staffan** (75, 157, 161)  
**Nilsson, Stefan** (91)  
**Nilsson, Josefin** (117)  
**Nilsson, Daniel** (119)  
**Nilsson, Ida** (135)  
**Njölstad, Pål** (157)  
**Nohlin-Sandsjö, Anna-Klara** (121)  
**Nordenström, Kajsa** (19)  
**Nordenström, Josefin** (63)  
**Nordenström, Anna** (93)  
**Nordqvist, Mahsa** (157, 161)  
**Nordström, Sara** (127)  
**Norjavaara, Ensio** (67)  
**Norrman, Emma** (149)  
**Novak, Daniel** (103)  
**Nwaru, Bright** (29)  
**Nyeboe, Patricia** (157)  
**Nygren, Anders** (33)  
**Nygren Hansson, Ida** (143)  
**Nyström, Anna** (37, 171)  
**Nyström-Eek, Meta** (121)  
**Odermarsky, Mishal** (41, 49)  
**Ogle, Graham** (87)  
**Ohlsson, Claes** (29)  
**Ojala, Tiina** (15)  
**Olausson, Sepideh** (33)  
**Olbers, Torsten** (75)  
**Olén, Roger** (53)  
**Olofsson, Cecilia** (49)  
**Olsson Bontell, Thomas** (31)  
**Olsson, David** (93)  
**Olsson, Ingrid** (117, 119, 125)  
**Olsson Widjaja, Amanda** (143)  
**Omling, Erik** (59)  
**Onerup, Aron** (31)  
**Oras, Jonatan** (145)  
**Óskarsdóttir, Sólveig** (83)  
**Ozanne, Annelie** (117)  
**Padilla, Nelly** (93)  
**Palmer, Magnus** (131)  
**Palmqvist, Lars** (23)  
**Palmqvist, Charlotte** (131)  
**Papadopoulou, Domniki** (93)  
**Parasyri, Maria** (125)  
**Pedersen, Anders** (87)  
**Pehrsson, Nils-Gunnar** (165)  
**Persson, Johanna** (15)  
**Pettersson, Rolf** (105)  
**Pujol-Calderón, Fani** (27)  
**Pundzuite-Lyckå, Auste** (87)  
**Påhlman, Magnus** (121)  
**Pålsson, Mathias** (135, 139)  
**Raaijmakers, Renske** (45)  
**Radmayr, Christian** (53)  
**Rahmqvist, Ida** (27)  
**Rallou Tsolaki, Maria** (121)  
**Rawshani, Araz** (15)  
**Rehn, Eva** (117)  
**Reilly, Colin** (111, 117, 119)  
**Reims, Annika** (93)  
**Reinholdson, Jesper** (119)  
**Reisch, Nicole** (93)  
**Revelj, Maria** (149, 155, 161)  
**Rezanova, Julia** (125)  
**Ricksten, Sven-Erik** (15, 87)  
**Robinson, Yohan** (15)  
**Rocha Ferreira, Eridan** (149, 153)  
**Romlin, Birgitta** (15)  
**Roos, Helena** (33)  
**Rosenblad, Therese** (73)  
**Rosengren, Annika** (29)  
**Rostamzadeh, Niki** (27)  
**Roswall, Josefine** (75)  
**Rubensson, Agneta** (121)  
**Ryberg, Carmen** (49)  
**Ryberg, Henrik** (67)

## Medarbetare

Rydberg, Annika (45)  
Rydellius, Johanna (135)  
Rydenhag, Bertil (119)  
Rydenman, Karin (83)  
Saarijärvi, Markus (33)  
Saltvedt, Sissel (165)  
Sánchez Galán, Alba (59)  
Sandberg, Kajsa (135)  
Sandberg, Mats (153)  
Sandstedt, Maria (37, 49)  
Sandström, Anna (145)  
Sangskär, Heléne (149)  
Savvidou, Antri (111, 125)  
Schepke, Elizabeth (31)  
Schróder-Håkansson, Anna (23)  
Schubert, Elke (83)  
Schumacher, Sara (143)  
Seale, Anna (45)  
Sehic, Edina (129)  
Seidal, Gabriella (75)  
Sengpiel, Verena (19, 145, 149, 157, 165)  
Serenius, Fredrik (117)  
Sigurdsson, Vignir (101)  
Sillén, Ulla (63)  
Simrén, Yvonne (63, 169, 171)  
Sitnikov, Rouslan (93)  
Sjöborg-Alpman, Maria (41)  
Sjögren, Lovisa (29, 75)  
Sjöström, Sofia (53, 149)  
Skog, Oskar (87)  
Skogastierna, Carin (19,103)  
Skogby, Sandra (33)  
Skovdahl, Pia (49)  
Skyvell-Nilsson, Maria (71)  
Slater, Graham (59)  
Soboli, Anastasia (23)  
Sofou, Kalliopi (111, 125)  
Solé Navais, Pol (157)  
Soyer, Tutku (59)  
Sparud Lundin, Carina (33)  
Sporrong, Tommy (155)  
Stadelmann, Caroline (139)  
Stenmarker, Margaretha (23)  
Stenström-Bohlin, Katja (131)  
Stephansson, Olof (165)  
Stibrant Sunnerhagen, Katharina (121)  
Stiernlöf Walker, Jessica (103)  
Stokland, Eira (73)  
Strandell, Annika (155)  
Strandqvist, Anna (93)  
Ström, Sara (93)  
Strömberg Celind, Frida (105)  
Strömberg, Bo (117)  
Strömvall Larsson, Eva (49)  
Studahl, Marie (19)  
Ståhlberg, Anders (143)  
Sundberg, Frida (37, 87)  
Sundelin, Hedvig (157)  
Sundfeldt, Karin (139)  
Sunnegårdh, Jan (37, 41, 171)  
Svanborg, Catharina (73)  
Svanvik, Teresia (145, 149)  
Svedin, Pernilla (153)  
Svedlund, Anna (19, 103)  
Svenninghed, Ulrika (53, 59, 63)  
Svensson, Mikael (165)  
Svensson, P-A (169)  
Swolin Eide, Diana (91, 19)  
Synnergren, Mats (15, 37, 41, 49, 171)  
Szakacs, Attila (111)  
Szentpetery, Agnes (83)  
Szymanski, Konrad (53)  
Sävman, Karin (153)  
Telemo, Esbjörn (81)  
Tessin, Ingemar (19)  
Thordarson, Thordur (19)  
Thorgeirsdottir, Lilja (145)  
Thorlacius, Elin (15)  
Thörn, Karolina (81)  
Tisell, Magnus (31)  
Todorova, Daniela (45)  
Tong, Stephen (145)  
Toorell, Hanna (149, 153)  
Tornberg, Sarah (149)  
Tran-Lundmark, Karin (41)  
Tsiartas, Panagiotis (157)  
Tulinus, Már (111, 127)  
Tulzer, Andreas (45)  
Tulzer, Gerald (45)  
Ulfenborg, Benjamin (143)  
Vallström, Mikaela (33)  
van Veen, Teelkien (145)  
Van't Westeinde, Annelies (93)  
Vasileiadou, Styliana (105)  
Vatish, Manu (145)  
Vaudel, Marc (157)  
Veje, Malin (161)  
Verma, Gaurav (153)  
Vigneswaran, Trisha (45)  
Vikberg Martinez, Eva (53)  
Vistnes, Maria (15)  
VuMinh Arnell, Magdalena (53)  
Wagg, Adrian (135)  
Wahlgren, Lisa (127)  
Walker, Susan (145)

## Medarbetare

**Wallenstein, Lena** (93)  
**Wallin, Lena** (109)  
**Wang, Xiaoyang** (153)  
**Weismann, Constance** (45)  
**Wekell, Per** (83)  
**Wennergren, Göran** (165)  
**Wennerholm, Ulla-Britt** (153, 161)  
**Wennerström, Martin** (33)  
**Wentz, Elisabet** (75)  
**Wersäll, Johan** (87)  
**Wessberg, Anna** (149)  
**Wesström, Jan** (165)  
**Westerlund, Emil** (111)  
**Westphal, Susanne** (37)  
**Wide, Peter** (53)  
**Wiik, Johanna** (161)  
**Wikström, Anna Karin** (145, 165)  
**Wikström, Tove** (153)  
**Witt, Stefanie** (59)  
**Wold, Agnes** (19)  
**Wåhländer, Håkan** (15, 33, 41, 49, 171)  
**Ytterberg, Karin** (157)  
**Zahirovic, Fikret** (157)  
**Zelano, Johan** (117)  
**Zendejas-Mummert, Benjamin** (59)  
**Zetterberg, Henrik** (87, 145)  
**Zetterström, Rolf** (93)  
**Zhu, Changlian** (153)  
**Zuhlke, Liesl** (33)  
**Åberg, Nils** (105)  
**Åden, Ulrika** (117)  
**Åkervall, Sigvard** (135)  
**Åkesson, Sanna** (81)  
**Åkesson, Åsa** (131, 135)  
**Öhman, Annika** (37, 45, 171)  
**Örnö Ax, Sofie** (53, 59)  
**Österbrand, Martin** (67)  
**Östman-Smith, Ingegerd** (37)



