



## Klinisk forskning vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus/Sahlgrenska universitetssjukhuset

Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus har tre huvuduppgifter: sjukvård, undervisning och forskning. Sedan några år redovisar vi forskningen årligen i en särskild sammanställning av forsknings- och utvecklingsprojekt. Syftet är att samla information om denna viktiga verksamhet i ett dokument så att alla som arbetar vid sjukhuset och inom Västra Götalandsregionen men också en större allmänhet lätt kan få en bild av vår forskning.

Som framgår av redovisningen från de olika forskningsgrupperna bedrivs klinisk forskning av hög klass vid barnsjukhuset. För sjukvårdens kvalitet och utveckling är detta viktigt. Det finns ett stimulerande växelspel mellan aktiv forskning och sjukvården, som genom denna samverkan kan integrera nya rön. Vi är också övertygade om att ett sjukhus med aktiv forskning och hög kvalitet på sin sjukvård bättre förmår fullgöra sina undervisningsuppgifter.

Det är viktigt att den kliniska forskningen ständigt kan utvecklas och att olika kategorier av medarbetare i sjukvården kan känna intresse av att medverka i forskning. Vi hoppas att denna sammanställning ska kunna stimulera sådana medarbetare att ta kontakt med någon av grupperna.

Det är därför med både glädje och förhoppningar som vi överlämnar denna forskningssammanställning.

Skriften har sammanställts av en redaktionskommitté, som har bestått av informationschef Margareta Bjerkman, kvalitetschef Ulla-Britt Jansson, forskningssekreterare Ann Nordström, professor Paul Uvebrant och professor Göran Wennergren.

Drottning Silvias barn- och  
ungdomssjukhus  
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Avdelningen för pediatrik  
Sahlgrenska akademien vid  
Göteborgs universitet

Jimmy Kero  
Områdeschef

Ola Hjalmarson  
Avdelningschef

## Innehåll

### Klinisk forskning vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus/Sahlgrenska Universitetssjukhuset

1 Förord

#### Barnmedicin

##### ALF 2007

- Kerstin Albertsson Wikland*  
11 Tillväxt hos barn – analys av tillväxtmönster och bakomliggande hormonella regleringsmekanismer
- Henry Ascher*  
14 Orsaker till och effekter av kroniska tarm- och leversjukdomar hos barn: med fokus på celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom och levertransplantation
- Mikael Benson*  
16 Klinisk systembiologi för att utveckla metoder för individualiserad medicinering
- Sverker Hansson*  
18 Njurskada hos barn: mekanismer, diagnostik, behandling och långtidseffekter
- Ola Hjalmarson*  
20 Lungfunktionens utveckling hos underburna nyfödda med och utan bronkopulmonell dysplasi
- Ann-Katrine Karlsson*  
21 Förändring i kroppssammansättning och binjurarnas påverkan på insulinkänslighet
- Bengt Lindblad*  
22 Livskvalitet för barn och ungdomar med diabetes
- Birgitta Strandvik*  
24 Betydelsen av essentiella fettsyror för utveckling och sjukdomar hos barn och programmering för sjukdomar hos vuxna. Transnationella studier på gnagare och människor
- Göran Wennergren*  
26 Mekanismer, riskfaktorer och friskfaktorer vid allergi och astma hos barn

##### FoU Västra Götaland 2007

- Gun Forsander*  
29 Ger intravenös insulinbehandling vid diabetesdebuten en förlängd remissionsfas hos barn och ungdomar?
- 29 Diamyd-Gad65 vaccination (FasII-studie)
- Carola Kullberg-Lindh*  
30 Opportunistiska virusinfektioner hos organ- och stamcellstrplanterade barn

- 31 **Staffan Mårild**  
Att förebygga övervikt och fetma bland 2-10 år gamla barn i  
Västra Götaland - regional medverkan i ett EU-projekt
- 32 Patofysiologi och behandling av barnfetma – ett samarbetsprojekt i  
Västra Götaland
- 33 **Robert Saalman**  
Studie av bentäthet hos barn och ungdomar med inflammatorisk  
tarmsjukdom

### Övriga projekt 2007

- 34 **Audur Heida Gudjónsdóttir**  
Clinical and genetical aspects of celiac disease
- 36 **Gun Forsander**  
Bättre Diabetes Diagnos (BBD)
- 37 Hur kan vi bäst förbereda ungdomar för överföringen till vuxen-  
medicin?
- 38 Ljunganvirus - etiologiskt agens vid Typ1 Diabetes mellitus?
- 39 **Bill Hesselmar**  
Den tidiga tarmfloras inverkan på allergiutveckling
- 41 Epidemiologiska allergistudier
- 42 Immunologiska studier
- 43 **Sofi Johansson**  
CC16 in allergy and allergic inflammation
- 45 **Anna-Lena Lagerkvist**  
Utvärdering av andningsgymnastikmetoder hos barn
- 47 **Carina Sparud-Lundin**  
Living with diabetes during transition to adult life. Relationships,  
support of self-management, diabetes control and diabetes care
- 49 **Jan-Erik Malmström**  
Mängd av aktiva muskelfibrer i de motoriska muskelenheterna  
hos barn och vuxna vid upprepad icke-invasiv beräkning från hud-  
ytan

### Barnonkologi

#### ALF 2007

- 50 **Klas Blomgren**  
Skada och läkning i den växande hjärnan - effekter av strålning,  
farmaka eller ischemi på stamceller och kognition
- 52 **Anders Fasth**  
Barns immunologiska sjukdomar: primära immundefekter och  
reumatiska sjukdomar
- 54 **Lotta Mellander**  
Chemotherapeutic drug treatment in childhood malignancy

**FoU Västra Götaland 2007**

- 55 *Jonas Abramhamsson*  
Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn
- 57 *Stefan Berg*  
Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland
- 59 *Sólveig Óskarsdóttir*  
Utvärdering av immunförsvar, endokrina funktioner och munhälsa som led i vårdprogram för personer med 22q11-deletionssyndrom – samarbetsprojekt mellan specialistteam och habilitering

**Övriga projekt 2007**

- 61 *Birgitta Lannering*  
HIT-SIOP PNET 4 - en prospektiv randomiserad multicenterstudie av hyperfraktionerad vs konventionell strålbehandling vid Medulloblastom SR hos barn över 3 år i Tyskland, UK, Frankrike, Spanien, Italien, Holland, Danmark, Norge och Sverige
- 62 *Margaretha Nolbris*  
Upplevelser av syskon till barn med cancer
- 64 *Gustaf Österlundh*  
Studies of cerebral blood flow and cerebrospinal fluid in childhood acute lymphoblastic leukemia

**Barnkardiologi**

**ALF 2007**

- 65 *Ingegerd Östman-Smith*  
Förbättrad detektion och behandling av hjärtsjukdom hos barn

**FoU Västra Götaland 2007**

- 75 *Ingegerd Östman-Smith*  
Screening för ductusberoende medfödda hjärtfel med neonatal syrgassaturationsmätning

**Övriga projekt 2007**

- 76 *Ewa-Lena Bratt*  
Diagnos av familjär hypertrofisk kardiomyopati hos symptomfria barn och ungdomar: Bedömning av psykosociala konsekvenser för barn och föräldrar samt utvärdering av effekt av diagnosen på livskvalitet och fysisk aktivitet
- 78 *Britt-Marie Ekman-Joelsson*  
Pulmonary atresia with intact ventricular septum epidemiology and outcome in children born in Sweden 1980-1999

- 79 *Mats Mellander*  
Pre- och postnatal diagnostik vid hjärtnmissbildningar som är livshotande för den nyfödde p g a ductusberoende systemblodflöde

## Neonatologi

### ALF 2007

- 81 *Kristina Bry*  
Patogenetiska mekanismer, prevention och prediktion av bronkopulmell dysplasi
- 82 *Ann Hellström*  
Ögon och synskador hos prematurfödda barn
- 84 *Ingemar Kjellmer*  
Övervakning av hjärnfunktion hos nyfödda barn

### FoU Västra Götaland 2007

- 85 *Aimon Niklasson*  
Longitudinell tidig funktion av IGF-I, sköldkörtel och binjurebark samt inflammatoriskt cytokinsvar i relation till tillväxt hos extremt för tidigt födda barn
- 86 *Elisabet Persson*  
Serotyper och cellväggsproteiner hos grupp B streptokocker - betydelse för vaccinsammansättning och sjukdomsmanifestation
- 87 *Karin Sävman*  
Inflammatorisk aktivering - en gemensam faktor bakom för tidig födsel och neurologisk funktionsstörning hos barnet?  
Uppföljningsstudie vid sju års ålder

### Övriga projekt 2007

- 88 *Marita Andersson Grönlund*  
Neuronal funktion och morfologi hos barn med pre-perinatal påverkan
- 90 *Ann Hellström*  
Nybildning av leverceller efter för tidig födsel
- 91 WINROP - en metod för att minska screening och förtidig upptäckt av synhotande retinopati
- 92 *Helena Wigert*  
Vårdpersonals upplevelser av föräldrars närvaro och delaktighet i sitt barns vård på neonatal intensivvårdsavdelning

## Barnkirurgi och akutmottagning

### ALF 2007

*Ulla Sillén*

94 Kliniska och experimentella studier av urinblåsans funktion hos växande individer

### FoU Västra Götaland 2007

*Ulla Sillén*

96 Injektionsbehandling av grov vesicoureteral reflux hos spädbarn  
98 TENS-behandling av överaktiv blåsa

### Övriga projekt 2007

*Eva Olofsson*

99 Trafikskador hos barn och ungdomar ur ett medicinskt och psykosocialt perspektiv - orsaker, konsekvenser och riktlinjer för omhändertagande

## Neurologi, psykiatri och habilitering

### ALF 2007

*Christopher Gillberg*

102 Autism, autismsliknande tillstånd och andra psykiatriska handikapptillstånd med debut under första levnadsåren. Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos

*Tord Ivarsson*

105 Magnetresonansspektroskopistudier av hjärnans glutamataktivitet vid tvångssyndrom och autismspektrumstörningar

*Maria Råstam Bergström*

107 Långtidsuppföljning av anorexia nervosa med tonårsdebut, en populations-baserad studie

*Mår Tulinius*

109 Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar

*Paul Uvebrant*

111 Encefalopatier - barn

*Elisabet Wentz*

113 Långtidsuppföljning av anorexia nervosa 18 år efter debut i tonåren

#### FoU Västra Götaland 2007

- 115 *Lauri Nevonen*  
Anorexia Nervosa: En randomiserad behandlings-studie
- 117 *Marie Peny-Dahlstrand*  
Aktivitetsutförande och delaktighet hos barn födda med ryggmärgsbräck
- 119 *Paul Uvebrant*  
Det västsvenska CP-panoramat. Epidemiologi, funktionsanalys och behandling vid cerebral pares hos barn

#### FoU Göteborg och Södra Bohuslän 2007

- 120 *Gunilla Thunberg*  
Att använda samtalshjälpmiddel i hemmet: En studie av barn med autismspektrumstörning i olika stadier av kommunikationsutvecklingen
- 122 *Anna Öhman*  
Vilken betydelse har träning av styrka hos barn som behandlas för congenital muscular torticollis

#### Övriga projekt 2007

- 123 *Eva Billstedt*  
Children with autism grow up. Use of the DISCO (Diagnostic Interview for Social and COmmunication disorders) in population-based cohorts
- 125 *Mats Cederlund*  
Boys with Asperger syndrome grown up. A longitudinal follow-up study of 100 cases more than five years after original diagnosis
- 127 *Susanna Danielsson*  
Terapieresistent epilepsi och autism – påverkas autistiskt beteende av epilepsikirurgisk intervention?
- 128 *DART*  
*Margret Buchholz*  
"Messa" med symboler - möjligheter för personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter att använda SMS
- 129 *Ulrika Ferm*  
SAMTALSMATTA Översättning och utvärdering av Talking Mats™ – en metod för ökat självbestämmande
- 129 *Mats Lundälv*  
COGAIN: Communication by Gaze Interaction
- 130 *Katarina Mühlenbock*  
NavigAbile - e-inkludering för personer med funktionshinder
- 131 *Gunilla Thunberg*  
"Komm-A" - Kommunikation med stöd av kommunikationsbok



- 132 **Ingrid Emanuelson**  
Femårsuppföljning av barn/ungdomar med lätt traumatisk hjärnskada (hjärnskakning); en populationsbaserad, kontrollerad studie av livskvalitet och kognitiva restsymptom
- 134 **Tord Ivarsson**  
Anknytningsstörningar och brister i reflekterande förmåga vid depressiv störning, tvångssyndrom och bland normala ungdomar
- 136 Bakgrundsfaktorer och sjukdomsförlopp hos barn och ungdomar med tvångssyndrom
- 137 **Maria Johansson**  
Psykometriska egenskaper hos den svenska versionen av Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders-11 (DISCO-11)
- 139 **Svenny Kopp**  
Flickor med neuropsykiatriska svårigheter
- 140 **Gunilla Rejnö-Habte Selassie**  
Kognition och språk hos förskolebarn med epilepsi
- 142 **Elisabet Wentz**  
Dystrofia myotonika hos barn och ungdomar – neuropsykiatrisk problematik och neuropsykologisk profil
- 143 Gen-miljö interaktioner vid autism – en studie på individer med thalidomid-embryopati i Sverige
- 144 Internet-baserat stöd och coaching till unga vuxna med neuropsykiatrisk problematik
- 146 ReMemo - datorbaserad arbetsminnesträning för unga vuxna med ADHD. En pilotstudie
- 148 Stigma – erfarenheter av psykisk hälsa
- 150 Tidig identifikation av symptom vid autism – en internationell samarbetsstudie

## Barnröntgen och klinisk fysiologi

### ALF 2007

- 152 **Per Gustafsson**  
Perifer luftvägssjukdom hos barn

## Barnoperation, barnanestesi och barn-IVA

### ALF 2007

*Krister Nilsson*

- 154 Barnanestesi och intensivvård - från högspecialiserad vård till vardag - från kirurgi i hjärt-lungmaskin, respiratorvård, lungrekrytering, pulmonell hypertension till bedömning och behandling av smärta

### FoU Västra Götaland 2007

*Stefan R Nilsson*

- 156 The FLACC behavioural scale for procedural pain assessment in children aged 5-16 years
- 156 The Use of Virtual Reality for Needle-related Procedural Pain and Distress in Children and Adolescents in a Paediatric Oncology Unit

### Övriga projekt 2007

*Stefan R Nilsson*

- 156 Musik som sinnesstimulering vid dagkirurgiska procedurer
- 156 Taktil beröring som postoperativ behandling på Regionala barn- och ungdomshabiliteringen i Göteborg
- 156 Interaktiv visualisering som sinnesstimulering vid sårömläggning

## Disputerade 2007

### Neonatalogi

*Elisabet Persson, disputationsdatum 12/10*  
Group B streptococci and other neonatal infections

### Neurologi, psykiatri och habilitering

*Eva Billstedt, disputationsdatum 23/2*  
Children with autism grow up. Use of the DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication disorders) in populationbased cohorts

*Mats Cederlund, disputationsdatum 30/3*  
Boys with Asperger syndrome grown up. A longitudinal follow-up study of 100 cases more than 5 years after original diagnosis

*Maria Johansson, disputationsdatum 27/4*  
Autism syndromes in three behavioural phenotype conditions. A clinical psychiatric study of 76 individuals with Möbius sequence, CHARGE syndrome, and oculo-auriculo-vertebral spectrum

*Birgitta Lindehall, disputationsdatum 1/6*  
Teenagers and young adults with myelomeningocele and clean intermittent catheterisation – urological and psychosocial aspects

*Barbro Lindquist, disputationsdatum 16/2*  
Hydrocephalus in children. Cognition and behaviour

*Eva-Karin Persson, disputationsdatum 9/2*  
Hydrocephalus in children. Epidemiology and outcome

*Gunilla Thunberg, disputationsdatum 7/6*  
Using Speech-Generating Devices at Home. A study of children with autism spectrum disorders at different stages of communication development

### Vårdvetenskap

*Ulla-Britt Jansson, disputationsdatum 12/6*  
Urinary bladder function and acquisition of bladder control in healthy children

**Tillväxt hos barn – analys av tillväxtmönster och bakomliggande hormonella regleringsmekanismer*****Growth in children – analysis of growth pattern and underlying hormonal regulation*****Huvudman**

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

**Medsökande**

Peter Adolfsson  
Anna-Karin Albin  
Kerstin Allvin  
Björn Andersson  
Carina Ankarberg  
Marie-Louise Barrenäs  
John Chaplin  
Jovanna Dahlgren  
Eva Engström  
Hans Fors  
Gunnel Hellgren  
Zeev Hochberg  
Berit Kriström  
Chatarina Löfqvist  
Staffan Mårild  
Aimon Niklasson  
Deborah Osio  
Diana Swolin Eide  
Ann-Charlott Söderpalm  
Sindri Valdimarsson  
Otto Westphal

**Finansiärer**

ALF

**Sammanfattning**

Vi vill förstå reglering av barns tillväxt och utröna dess prediktionsvärde för sjukdom under barndom och vuxenliv. Ett barns tillväxt, dess färdskrivare, ett integrerat mått på fysiskt och psykiskt välbefinnande, består av nutritionsberoende spädbarnstid, GH/IGF beroende barndom och en också könssteroid beroende pubertet. Vår hypotes är, att under övergång mellan tillväxtperioder är känslighet för omgivningsfaktorer ökad, och leder via epigenetisk genförändring till ändrad hormonbalans följt av ändrad tillväxt/metabolism. Undernutrition försenar övergången spädbarn/barndom, DICT, med ändrad cardiometabolism och cognition, hjärta/kärl. Vi har visat att GH-beroende tillväxt är en funktion av ett barns GH-insöndring/GH-känslighet, och utvecklat prediktionsmodeller för GH-känslighet, som verktyg för beslut om och val av individuell behandlingsregim/tillväxtfas. Ett paradigmskifte! 2000 infördes våra tillväxtkurvor som kliniskt verktyg inom hälso- och sjukvård i Sverige, att kompletteras med datoriserat beslutsstöd. Vårt långsiktiga tvärvetenskapliga kliniska forskningsprogram, utgår från världsunika populations- och patientmaterial, följda avseende tillväxt och hormoner under 10-20 år, och grundforskningsprojekt, i vilka nya metoder som genomics, proteomics (SELDI-TOF) och metabolomics (GCMC) ger oss helt ny insikt om hur tillväxt regleras och ett barn reprogrammeras.

This is a long-term, interdisciplinary project based on unique clinical patient materials followed up longitudinally, linked to preclinical projects, aimed for new biomarkers from genomic and proteomic studies in order to understand the process of growth. The research project ranges from physiological/pediatric research, applied research with development projects, to evaluation of testing of new findings within clinical trials. The purpose of the research program is to analyse children, i.e. both boys and girls, regarding growth (height as well as weight), development and maturation from birth to adulthood, and elucidate underlying hormonal regulatory mechanisms. This implies establishment of relevant gender specific references for growth as well as for various hormones. Further, within the scope of the project we will develop innovative mathematical models that can be used to identify, understand and utilize relevant biological information, not least in order to individualize and improve the diagnosis and treatment of children with growth disorders both regarding height and weight. Gender specific aspects permeate this entire research program, which encompasses seven project areas. I. Growth hormone – secretion and tissue sensitivity. II. Growth hormone - diagnosis and treatment: III. Puberty: IV. Growth: V. Genetic markers for growth: VI. Growth and psychological development. VII. Obesity and the metabolic syndrome (MS).VIII. Perinatal growth - relation to late effects.

## Vetenskaplig rapport

### Licentiatexamen

#### Noonan syndrome: endocrine status and impact of growth hormone treatment

15<sup>th</sup> of Nov 2007. Opponent: Professor Christopher J Kelnar, University of Edinburgh, Sections of child life and health. UK. Department of Pediatrics, The Sahlgrenska Academy at Göteborg University, Göteborg 2007. **Deborah Osio**

### Half-time examination

#### Bentäthet hos barn och studier av benhälsa vid Duchennes muskeldystrofi

13<sup>th</sup> of Nov 2007. Department of Orthopaedics and Department of Pediatrics, The Sahlgrenska Academy at Göteborg University, Göteborg 2007. **Ann-Charlott Söderpalm.**

### Publicerade originalartiklar

Kjellberg H, **Albertsson-Wikland K**. A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur J Orthod.* 2007 May 19. Impact factor 0.788

Boguszewski MC, Kamoi TO, Bento Radominski R, Boguszewski CL, Rosberg S, Filho NA, Sandrini Neto R, **Albertsson-Wikland K**. Insulin-like growth factor-1, leptin, body composition, and clinical status interactions in children with cystic fibrosis. *Horm Res.* 2007;67(5):250-6. Impact factor 1.386

Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, **Albertsson-Wikland K**, Wilton P, Reiter EO on behalf of the KIGS International Board. Age at Growth Hormone Therapy Start and First-Year Responsiveness to Growth Hormone Are Major Determinants of Height Outcome in Idiopathic Short Stature. *Horm Res.* 2007 Jan 16;68(2):53-62. Impact factor 1.386

Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A (Organising & Writing Committee, **Albertsson-Wikland K**, Dahlgren J participants). Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10. Impact factor 5.873

Ranke MB, Lindberg A, Ferrandez Longas A, Darendeliler F, **Albertsson-Wikland K**, Dunger D, Cutfield WS, Tauber M, Wilton P, Wollmann HA, Reiter EO. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res.* 2007 Jan;61(1):105-10. Impact factor 2.875

Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, Nierop AFM, **Albertsson-Wikland K**. Models predicting growth response on Growth Hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:40.

Valuniene M, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasiene D, Lasas L, **Albertsson-Wikland K**. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(10):784-91.

Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, **Bjarnason R**, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Nov;49(6):835-40. Impact factor 1.882

Schmidt S, Thyen U, **Chaplin JE**, Mueller-Godeffroy E. Cross-cultural Development of a Child Health Care Questionnaire on Satisfaction, Utilization, and Needs. *Ambulatory Pediatrics*, 2007 Volume 7, Issue 5, Pages 374-382. Impact factor 1.881.

**Dahlgren J**, Veimo D, Johansson L, Bech I. Patient acceptance of a novel electronic auto-injector device to administer recombinant human growth hormone: results from an open-label, user survey of everyday use. *Current medical research and opinion.* 2007 Jul;23(7):1649-55. Impact factor 3.062

**Regber S**, Berg-Kelly K, **Mårild S**. Parenting styles and treatment of adolescents with obesity. *Pediatric nursing*. 2007 Jan-Feb;33(1):21-8.

Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, **Mårild S**, Arheden H. Physiological determinants of the variation in left ventricular mass from early adolescence to late adulthood in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007 Jul;27(4):255-62. Impact factor 0.938

Söderpalm AC, Magnusson P, Hlander AC, Karlsson J, Kroksmark AK, Tulinius M, **Swolin-Eide D**. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2007 Dec;17(11-12):919-28. Impact factor 2.615

**Swolin-Eide D**, Magnusson P, Hansson S. Bone mass, biochemical markers and growth in children with chronic kidney disease: a 1-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2007 May;96(5):720-5. Impact factor 1.2970

El-Mansoury M, **Barrenäs ML**, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):744-51. Impact factor 5.873

Hougaard KS, **Barrenäs ML**, Kristiansen GB, Lund SP. No evidence for enhanced noise induced hearing loss after prenatal stress or dexamethasone. *Neurotoxicology and teratology*. 2007 Nov-Dec;29(6):613-21. Impact factor 2.143

### **Böcker och bokkapitel**

**Albertsson-Wikland K**, Hagenäs L, Westgren U, Kriström B, Svensson J, Tuvemo T. Nationella kvalitetsregistret för barn på tillväxthormonbehandling. Rapport 2007; ISBN 978-91-633-1001-0.

**Dahlgren J**. Management of Short Stature in SGA Children. In: *Pediatric and Adolescent Medicine*. W Kiess, A Hooken-Koelega, C Chernausk editors. Karger AG, 2007.

**Mårild S**, Neovius M, Rasmussen F. Epidemiologi, barn och vuxna. Red: Rössner S, Lindroos AK. In: boken *Fetma*, Studentlitteratur, 2007, 43-64.

Flodmark C-E, Marcus C, **Mårild S**. Behandling av barnfetma. Red: Rössner S, Lindroos AK. In: boken *Fetma*, Studentlitteratur, 2007, 309-32.

### Huvudman

Henry Ascher  
henry.ascher@pediat.gu.se

### Medsökande

Audur Gudjónsdóttir  
Marie Krantz  
Carola Kullberg-Lindh  
Robert Saalman  
Susanne Schmidt

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland  
Frimurare-  
Barnhusdirektionen  
Göteborgs Läkaresällskap  
Stiftelsen Professor Lars-  
Erik Gelins Minnesfond  
SU:s gåvofond för barn-  
cancerforskning  
Svenska Läkaresällskapet  
Södra Älvsborg

## Orsaker till och effekter av kroniska tarm- och lever- sjukdomar hos barn med fokus på celiaki, inflamma- torisk tarmsjukdom och levertransplantation

*Causes and effects of chronic intestinal and liver disease in  
childhood with focus on coeliac disease, inflammatory bowel  
disease and liver transplantation*

### Sammanfattning

#### Frågeställning

- 1) CD: Att
  - a) finna gener och studera deras funktion
  - b) sekundär morbiditet.
- 2) IBD: Att
  - a) undersöka bentäthet och relaterade faktorer
  - b) undersöka tarmflora och immunsystem vid **IBD**-debut.
- 3) **GI**-allergi: Betydelse av tarmfloran?
- 4) OFG: Samband med systemsjukdomar?
- 5) Sekretorisk diarré: Studier av ett nytt syndrom.
- 6) Ltx: Kort- och långtidseffekter. Diagnostik, betydelse och behandling av opportunistiska virusinfektioner.
- 7) QoL: Studier av barn med IBD och efter **ltx**.

#### Metoder

- 1a) **SNP**- och haplotypanalyser av kandidatregioner, ssk 5q32, **mRNA**-expressionsstudie
- b) Genetiska fynd korreleras mot kliniska data. Mödrar till barn med **MMC** resp **NFBN**-barn screenas för **CD**
- 2a) Bentäthetsmätning, korrelation mot klin data
- b) Tarmfloran undersöks hos nyinsjuknade barn och jämförs med kontroller
- 3) Kohortstudie där utveckling av tarmflora, immunsystem och allergi följs longitudinellt
- 4) Strukturerad utredning
- 5) Sammanställning av data; behandlingsstudie
- 6) Uppföljning av komplikationer. Undersökning av kvantitativ **PCR** för **CMV**, **EBV** och **AdV**
- 7) Enkätstudier med validerade instrument av IBD- och ltx-barn

#### Betydelse

- 1) Ny kunskap om gener och genfunktion kan medge intervention. Möjlighet att minska sekundär morbiditet
- 2) Metoder för osteopeniprofylax
- 3) Ny patogenetisk kunskap
- 4) Förbättrad utredning
- 5) Ökad kunskap om en ny sjukdom
- 6) Förbättrad tidigdiagnostik och behandling av viktiga ltx-komplikationer
- 7) Förbättrade metoder för att öka livskvaliteten

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Nalwai AT, **Ascher H**, Nilsson S, Wahlstrom J. Searching for genes influencing a complex disease: the case of coeliac disease. *Eur J Hum Genet*. 2007 Aug 29.

Amundsen SS, Adamovic S, Hellqvist A, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, **Ascher H**, et al. A comprehensive screen for SNP associations on chromosome region 5q31-33 in Swedish/Norwegian celiac disease families. *Eur J Hum Genet*. 2007 Sep;15(9):980-7.

Reichenberg K, Lindfred H, **Saalman R**. Adolescents with inflammatory bowel disease feel ambivalent towards their parents' concern for them. *Scand J Caring Sci*. 2007 Dec;21(4):476-81.

Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahn  S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, **Saalman R**, Coates AR, Bonanno CL, Panetta V, Wold AE. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):343-50.

Lundell AC, Adlerberth I, Lindberg E, Karlsson H, Ekberg S, Aberg N, **Saalman R**, Hock B, Steinkasserer A, Hesselmar B, Wold AE, Rudin A. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jan;37(1):62-71.

**Ascher H**, Krantz M. Mag-tarmsjukdomar. In: Lindberg T, Lagercrantz H, editors. *Barnmedicin*. 3rd ed. Lund: Studentlitteratur; 2007. p.176-212.

**Ascher H**. Hälsa som mänsklig rättighet: Skarp FN-kritik mot Sverige manar till nytänkande. *Lakartidningen*. [Debatt]. 2007 2007-11-07;104(45):3386-8.

Stenhammar L, **Ascher H**, Danielsson L, Hernell O, Ivarsson A, Lindberg E, et al. Celiaki hos barn och ungdomar - aktuell översikt och vårdprogram. Svenska Barnläkarföreningen, Sektionen för gastroenterologi och nutrition, Arbetsgruppen för celiaki; 2007 [updated 2007 07-03-22; cited]; 2.0:[Available from: <http://blf.net/gastro/vardprogram/aktuella/celiaki/cdvardprogramdefinitivt070322.doc>.]



### Huvudman

Mikael Benson  
*mikael.benson@vgregion.se*

### Medsökande

Bengt Andersson  
David Balding\*\*  
Lars Olaf Cardell\*  
Filippo Castiglione\*\*  
Mirjana Hahn-Zoric  
Michael Langston\*\*  
Reza Mobini  
Antonella Muraro\*\*  
Åsa Torinsson Naluai  
Ricard Solé\*\*  
Luc Steels\*\*  
Birthe Sönnichsen\*\*  
Pablo Villoslada\*\*

*\*Stockholm*

*\*\*EU-projekten ComplexDis och MultiMod*

### Finansiärer

ALF  
Barnklinikens  
forskningsfond  
Frimurare-Barnhusfonden  
Vetenskapsrådet

## Sammanfattning

Det finns stora individvariationer i terapivard vid komplexa sjukdomar som allergi, diabetes och cancer. Detta orsakar ökat lidande och kostnader. Det ideala vore om läkare med enkla snabbtest av ett fåtal proteinmarkörer rutinmässigt kunde bestämma vilken medicin som bäst passar den enskilde patienten. Med high-throughput teknik kan mRNA- och proteinuttryck för alla människans gener analyseras. Detta resulterar i väldiga datamängder och möjligheter att identifiera diagnostiska markörer. Problemet ligger i att tolka all denna information. Klinisk systembiologi är en ny disciplin som syftar till att utveckla metoder för sådan tolkning, t.ex. nätverksbaserad analys (se referens 5 i publikationslistan).

Frågeställningen i detta projekt är om nätverksbaserad analys av high-throughput data kan användas för att individualisera medicinering vid allergisk sjukdom? Vi studerar säsongsbunden allergisk rinit (SAR) som modell för komplexa sjukdomar, eftersom SAR är vanlig, har en väldefinierad patogenes samt är lätt att undersöka i kliniska och experimentella studier. De analytiska metoderna kan dock vara applicerbara på andra komplexa sjukdomar och kommer därför att göras fritt tillgänglig i standardiserad form på internet. Projektet bygger på att unika och väldefinierade material, som enäggstvillingar med SAR insamlas inom VGR och analyseras i samarbete med ledande experter i Europa och USA, inom ramen för EU projekten ComplexDis och MultiMod som leds av sökande.

There are considerable individual variations in treatment response in complex diseases like allergy, diabetes and cancer. This causes increased suffering and costs. Ideally, physicians should routinely be able to measure a few protein-markers in order to individualize medication. High-throughput technologies allow analysis of mRNA- and protein expression of all human genes. This results in enormous datasets and possibilities to identify diagnostic markers. The problem is to interpret all this information.

The question in this project is if network-based analysis of high-throughput data can be used to identify markers for personalized medication? We study seasonal allergic rhinitis (SAR) as a model of complex diseases, because SAR is common, has a well-defined pathogenesis and is easy to examine in clinical and experimental studies. The methods may be generally applicable to complex diseases, and will be made freely available for such studies on the Internet. The project is based on obtaining unique and well-defined materials, like monozygous twins, within the region (VGR). High-throughput and experimental validation studies are done in Göteborg, while bioinformatic analyses are performed by leading experts in Europe and the US, as a part of the EU projects ComplexDis and MultiMod, which are coordinated by the applicant.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Fransson M, **Benson M**, Erjefält JS, Jansson L, Uddman R, Björnsson S, Cardell LO, Adner M. Expression of Toll-like Receptor 9 in nose, peripheral blood and bone marrow during symptomatic allergic rhinitis. *Resp Research* 2007;28:8:17.

**Benson M**, Clancy T, Hovig E, Rudemo M, Steenhoff Hov DA, Cardell LO. Connectivity can be used to identify key genes in DNA microarray data. *Acta Otorinolar* 2007;13:1-6.

Guillot G, Olsson M, **Benson M**, Rudemo M. Discrimination and scoring using small sets of genes for two-sample microarray data. *Math Biosci.* 2007;205:195-203.

**Benson M**, Adner M, Martinsson T, Torinsson Naluai Å, Uddman L, Cardell LO. Inverse relation between nasal fluid Clara Cell Protein 16 levels and symptoms and signs of rhinitis in allergen-challenged patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy.* 2007;62:178-83.

**Benson M**, Cardell LO, Hohmann S, Jirstrand M, Mobini M, Nerman O. Klinisk system biologi för individualiserad medicinering. *Läkartidningen* 2007;104:3037-41.

**Benson M**, Hiller R, Lee YA, Myers T. The Clinical Impact of Functional Genomics and Proteomics. *EAACI newsletter* 2007;12:14-15.

# Njurskada hos barn: mekanismer, diagnostik, behandling och långtidseffekter

## *Renal damage in children: mechanisms, diagnosis, treatment and long-term consequences*

### Huvudman

Sverker Hansson  
sverker.hansson@pediat.gu.se

### Medsökande

Per Brandström  
Ulf Jodal  
Jeanette Martinell  
Iulian Preda  
Yvonne Simrén  
Rune Sixt  
Eira Stokland  
Svante Swerkersson  
Diana Swolin-Eide  
Martin Wennerström

### Finansiärer

ALF  
FoU Skaraborg  
Frimurare-  
Barnhusdirektionen

### Sammanfattning

In our research on urinary tract infection (UTI) in infants and children, clinical and epidemiological studies are combined with respect to mechanisms, risk factors, treatment options and long-term consequences. The prognostic implications of the inflammatory response in acute pyelonephritis need to be clarified. Workup and imaging of children with UTI are often extensive and time-consuming. Simple, non-invasive and scientifically based guidelines with clear-cut principles on why imaging should be performed, in which children, when and how are needed. Our MRI project may lead to the use of MRI as a single investigation for diagnosis of renal damage with the advantage of no radiation, and that anatomy, character and function can be obtained in one single examination. The Swedish Reflux Study is the first randomized study in the world of high-grade reflux involving an observation group. The results will have major impact on how infants and children with reflux are managed in the future. The long-term consequences of renal damage will be evaluated in a follow-up study 4 decades after index UTI in childhood with renal function impairment, hypertension and pregnancy complications as endpoints. Bone health in children with chronic kidney disease and after renal transplantation is of major importance and the goal is to prevent progressive bone disease, impaired growth, osteoporosis and fractures. The value of antibacterial prophylaxis has recently been questioned and we will perform a placebo-controlled randomized study.

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

Swolin-Eide D, Magnusson P, **Hansson S**. Bone mass, biochemical markers and growth in children with chronic kidney disease: a 1-year prospective study. *Acta Paediatr* 2007;96:720-5.

Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, **Hansson S**. Relationship between vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007;178:647-51.

Stokland E, Jodal U, Sixt R, Swerkersson S, **Hansson S**. Uncomplicated duplex kidney and DMSA scintigraphy in children with urinary tract infection. *Pediatr Radiol* 2007;37:826-8.

**Hansson S**, Svedhem Å, Wennerström M, Jodal U. Urinary tract infection caused by *Haemophilus influenzae* and *parainfluenzae* in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1321-5.

- Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, **Hansson S**. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151:581-4.
- Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC, Godaly G, Jodal U, Karpman D et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS ONE*. 2007;2:e825.
- Lindehall B, Abrahamsson K, **Jodal U**, Olsson I, Sillén U. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol* 2007;178:1053-5.
- Ciofetta G, Piepsz A, Roca I, Fisher S, Hahn K, **Sixt R** et al. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for lung scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1518-26.
- Karami N, Martner A, Enne VI, **Swerkersson S**, Adlerberth I, Wold AE. Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1142-5.

# Lungfunktionens utveckling hos underburna nyfödda med och utan bronkopulmonell dysplasi

## *Development of lung function in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia*

### Huvudman

Ola Hjalmarson  
[ola.hjalmarson@pediat.gu.se](mailto:ola.hjalmarson@pediat.gu.se)

### Medsökande

Hrolfur Brynjarsson  
Ola Hafström  
Kenneth Sandberg

### Finansiärer

ALF  
Hjärt-lungfonden

## Sammanfattning

Neonatala lungsjukdomar är fortfarande ett stort kliniskt problem. Lungan hos de mest underburna barnen är utvecklingsmässigt i prealveolär fas och drabbas av olika former av lunginsufficiens. Bronkopulmonell dysplasi (BPD) är ett kroniskt tillstånd hos de minsta, som kräver intensiv behandling, medför andningsproblem under barnåren och kan ha följdverkningar hos vuxna. Vi har utvecklat metoder att kunna värdera mognadsberoende lungfunktionsvariabler och bl.a. visat att underburenhet i sig ger en avvikande lungutveckling och att den är förstärkt vid BPD.

## Syfte

Vi vill nu prospektivt och longitudinellt studera hur lungfunktionen utvecklas hos de mest underburna barnen med särskilt fokus på utvecklingen av BPD för att finna orsaks- och riskfaktorer och söka nya diagnostiska metoder. Vi vill också experimentellt undersöka hur konstant, positiv övertrycksandning (CPAP) påverkar omogna lungors ventilationsfunktion i syfte att optimera denna.

## Metoder

I en oselektad population mycket underburna barn undersöks arterio-alveolär syrgasdiffärens, ventilation, lungvolym, mekanik och gasdistribution jämte förekomst av mognads- och inflammationsmarkörer i ventrikelsekret. Resultaten relateras till kliniska data och till BPD-diagnos. Barn under CPAP-behandling studeras med samma metoder.

## Betydelse

Att öka kunskaperna om neonatal lungsjukdom och förbättra behandlingen är en av de största utmaningarna i modern neonatologi. Projektet kommer att ge viktiga bidrag till detta.

# Förändring i kroppssammansättning och binjurarnas påverkan på insulinkänslighet

### Huvudman

Ann-Katrine Karlsson  
ann-katrine.karlsson@vgre-  
gion.se

### Medsökande

Kerstin Allvin  
Jovanna Dahlgren  
Eva Gronowitz  
Zeev Hochberg

### Finansiärer

ALF  
Göteborgs Läkaresällskap  
Vetenskapsrådet

## Sammanfattning

### Bakgrund

Kopplingen mellan kroppssammansättning, ökning i BMI vid 5-6 års ålder (sk. Adiposity rebound) samt binjurarnas produktion av androgener är lite studerad.

Barn födda tillväxthämmade, sk SGA, har risk för att utveckla insulinresistens och detta är korrelerat till viktutvecklingen. Detsamma gäller överviktiga barn och vi tror att den gemensamma mekanismen är ändrad binjurefunktion och för detta krävs longitudinell provtagning av binjurehormon. Förändringar i nutritionsstatus kan vara en betydelsefull signal för den hormonella homeostasen och vara involverad i insulinresistensen.

### Syfte

Karaktärisera tillväxtperioden när binjurarnas aktivitet vaknar i 4-7 års ålder, s.k. juvenility, i relation till förändringar i kroppssammansättning och hormonell status.

Undersöka om tidpunkten för binjurarnas uppvaknande är sammankopplad med tillväxten under nyföddhets- och småbarnsperioden vad gäller kroppssammansättning och näringsintag.

### Studiedesign

Etthundratio barn som är följda från födelsen kommer halvårsvis från 4,5 års ålder att undersökas med blodprover och auxologiska mätningar (längd, vikt och bukomfång) upp till 7 års ålder för att bestämma starten av juvenility.

Vid helårskontroller görs utöver blodprover, urinprov och auxologiska mätningar DEXA, Dual energy X-ray Absorptiometry, skelettåldersbestämning, oralt glukostolerenstest.

Specialundersökning, MRT, magnetisk resonanstomografi för undersökning av bukfetma utförs vid fem års ålder och 7 års ålder.

**Huvudman**

Bengt Lindblad  
*bengt.lindblad@vgregion.se*

**Medsökande**

John Chaplin  
Ragnar Hanås  
Agne Lindh  
Henrik Tollig  
Nils Wramner

**Finansiärer**

ALF  
Barndiabetesfonden  
Sveriges Kommuner och  
Landsting

**Sammanfattning**

Enkäten DISABKIDS-diabetes för åldersgruppen 8-16 år och för 4-8 år blev färdig under 2004. Den svenska enkäten har harmoniserats med de övriga länder inom EU som ingått i projektet. Insamling av första enkäterna, steg 1, skedde under perioden september 2004 – juni 2005 och totalt 558 enkäter har utvärderas av planerade 520. Ett dataprogram för att på elektronisk väg besvara enkäter har konstruerats vilket ger en omedelbar utvärdering, mot svensk referensgrupp, av enkäten. En validering av enkätsvaren har genomförts genom att samma enkät ånyo besvarats 1-3 månader efter den första.

Första och andra enkäterna visar god överensstämmelse i svaren för både föräldrar och barn. De resultat vi fått visar överensstämmelse med resultaten från den europeiska referensgruppen. De skillnader som ses är små och de visar att svenska barn accepterar sin diabetes bättre än de i EU-referensen. Pojkar accepterar sin sjukdom bättre än flickor. Föräldrar skattar barnens hälsa högre än vad barnen själva gör. Men föräldrar anser att barnens acceptans av diabetes är lägre än vad barnen själva anser.

Dessa första resultat av projektet finns i två artiklar insända för publikation. Bearbetningen av denna första omgångs enkätsvar i relation till HbA1c, typ av behandling, BMI, diabetesduration, mm pågår. Enkäterna bedöms inom 6 + 2 domäner som avvikelser i SDS-mått (standard deviation score). Svaren och en tolkning av dem delges diabetesmottagningarna för de enkäter som tillhör den öppna gruppen.

**Vetenskaplig rapport****Publicerade originalartiklar**

Shin JH, Janer M, McNeney B, Blay S, Deutsch K, Sanjeevi CB, Kockum I, Lernmark A, Graham J; Swedish Childhood Diabetes Study Group; Diabetes Incidence in Sweden Study Group, Arnqvist H, Bjorck E, Eriksson J, Nystrom L, Ohlson LO, Schersten B, Ostman J, Aili M, Baath LE, Carlsson E, Edenwall H, Forsander G, Granstrom BW, Gustavsson I, Hanas R, Hellenberg L, Hellgren H, Holmberg E, Hornell H, Ivarsson SA, Johansson C, Jonsell G, Kockum K, **Lindblad B**, Lindh A, Ludvigsson J, Myrdal U, Neiderud J, Segnestam K, Sjoblad S, Skogsberg L, Stromberg L, Stahle U, Thalme B, Tullus K, Tuvemo T, Wallensteen M, Westphal O, Aman J. IA-2 autoantibodies in incident type I diabetes patients are associated with a polyadenylation signal polymorphism in GIMAP5. *Genes Immun.* 2007 Sep;8(6):503-12.

Sedimbi SK, Luo XR, Sanjeevi CB; Swedish Childhood Diabetes Study Group; Diabetes Incidence in Sweden Study Group, Lernmark A, Landin-Olsson M, Arnqvist H, Bjorck E, Nystrom L, Ohlson LO, Schersten B, Ostman J, Aili M, Baath LE, Carlsson E, Edenwall H, Forsander G, Granstrom BW, Gustavsson I, Hanas R, Hellenberg L, Hellgren H, Holmberg E, Hornell H, Ivarsson SA, Johansson C, Jonsell G, Kockum K, **Lindblad B**, Lindh A, Ludvigsson J, Myrdal U, Neiderud J, Segnestam K, Sjoblad S, Skogsberg L, Stromberg L, Stahle U, Thalme B, Tullus K, Tuvemo T, Wallensteen M, Westphal O, Dahlquist G, Aman J. SUMO4 M55V polymorphism affects susceptibility to type I diabetes in HLA DR3- and DR4-positive Swedish patients. *Genes Immun.* 2007 Sep;8(6):518-21.

Hanas R, Lindgren F, **Lindblad B**. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden-a 2-year paediatric population study. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1080-5.



### Huvudman

Birgitta Strandvik

[birgitta.strandvik@pediat.gu.se](mailto:birgitta.strandvik@pediat.gu.se)

### Medsökande

Elsa Bona

Yun Chen

Frida Dangardt

Susanne Eriksson\*

Peter Friberg

Britt Gabriellsson

Malin Garemo

Cristina Lundqvist-Persson

Dan Mellström

Vilborg Palsdottir\*

Yongmei Peng\*\*

Karl-Göran Sabel

Virginia Stallings\*\*\*

Anna Wickman-Tordby

\*Doktorand

\*\*Shanghai

\*\*\*Philadelphia

### Finansiärer

ALF

## Betydelsen av essentiella fettsyror för utveckling och sjukdomar hos barn och programmering för sjukdomar hos vuxna. Translationella studier på gnagare och människor

*Influence of dietary essential fatty acids in development and programming for diseases in adulthood. Translational studies in rodents and humans*

### Sammanfattning

Dietförändringar avseende kvalitén av fett har skett parallellt med den snabba globala ökningen av fetma, dvs mättat fett har utbytt mot stora mängder omega 6 fettsyror i vegetabiliska oljor, vilka är både inflammatoriska och främjar fettdeposition. Genom intervention med omega3 har vi påvisat betydande förändringar hos feta barn. I djurstudier har vi visat att perinatal tillförsel av olika kvoter av omega 6/omega 3 fettsyror kan påverka fetmautvecklingen och symtom relaterade till det metabola syndromet. Epidemiologiska studier på människa har visat att snabb tidig viktökning medför starkt ökad risk för diabetes och fetma hos vuxna individer. I studier av friska 4-åringar har vi funnit att lågt intag av fett och av omega 3 fettsyror medförde ökad vikt och en snabb viktökning från födelsen var förenad med högre serum insulin. Hos 8-åringar var däremot redan högt insulin förenat med hög kroppsvikt, ett samband som även gäller vuxna. Vi avser nu att genom fortsatta longitudinella studier både av djur och barn försöka utröna om dessa förändringar är dietära och/eller om de kan programmeras i moderlivet eller tidigt neonatalt och om dessa förändringar genom epigenetik kan överföras till nästa generation.

### Summary

The changes in quality of dietary fat have been linked to the epidemics of obesity since the changes have occurred in parallel. Epidemiological studies have shown that special growth pattern (upper percentile crossing) are predisposing for obesity and diabetes in the adult. In the studies of healthy 4-yr-old children we have found that rapid weight increase was associated with high insulin levels but in healthy 8 yr-olds the association was between insulin levels and overweight and obesity. In continuous longitudinal studies of this cohort of children and in studies of both premature and full-term newborn with the knowledge of the perinatal and early feeding, we investigate for evidence if the fatty acids may be responsible for this development. In obese children we intervene showing dramatic effects of omega 3 fatty acids. In animal studies run in parallel we investigate the changes in gene expression by the different omega6/omega3 containing diets. The increase in diet of omega6 fatty acids can be a risk factor since these fatty acids are both adipogenic and inflammatory and new data suggest that such changes can be transformed by epigenetics, which would explain both the difficulties to treat and the very rapid increase of obesity worldwide.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Garemo M, Arvidsson Lenner R, **Strandvik B**. Swedish preschool children eat too much junk food and sucrose. *Acta Paediatr.* 2007;96:266-72.

Garemo M, Arvidsson Lenner R, Karlge Nilsson E, Borres MP, **Strandvik B**. Food choice, socio-economic characteristics and health in four-year-olds in a well-educated urban Swedish community. *Clin Nutr.* 2007;26:133-40.

McKenzie SG, Chowdhury S, **Strandvik B**, Hodson ME. Dornase alfa is well tolerated: Data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 928-37.

Keen C, Olin A-C, Edentoft Å, Gronowitz E, **Strandvik B**. Airway nitric oxid is related to pseudomonas colonization, pancreatic function and polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis. *Chest.* 2007, 131:1857-64.

Gronowitz E, Lorentzon M, Ohlsson C, Mellström D, **Strandvik B**. Docosahexaenoic acid is associated with endosteal circumference in long bones in young males with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2007Aug 13;1-8 [Epub ahead of print]

Peng YM, Zhang TY, Wang Q, Zetterström R, **Strandvik B**. Fatty acid composition in breast milk and serum phospholipids of healthy term Chinese infants during first 6 weeks of life. *Acta Paediatr* 2007;96: 1640-5.

### Övrigt

Bihandledare för Marita Gilljam: Cystic fibrosis in adults, diagnostic, epidemiologic and quality-of-life aspects. Disputationsdatum 30/3 2007 (huvudhandledare ej förtrogen med CF).

# Mekanismer, riskfaktorer och friskfaktorer vid astma och allergi hos barn

## *Mechanisms, risk factors and health factors in asthma and allergy in children*

### Huvudman

Göran Wennergren  
goran.wennergren@pediat.  
gu.se

### Medsökande

Bernt Alm  
Laslo Erdes  
Emma Goksör  
Per Gustafsson  
Sofi Johansson  
Christina Keen  
Sigurdur Kristjánsson  
Per Möllborg  
Gunnar Norvenius  
Rolf Pettersson.  
Nils Åberg  
Mainor Åmark

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Astma-  
och Allergiförbundets  
forskningsfond  
Vårdalstiftelsen  
(Programmet Barns hälsa)

## Sammanfattning

Målsättningen för studierna är att belysa risk- och friskfaktorer vid astma och allergi hos barn genom att kombinera basala, kliniska och epidemiologiska studier.

### 1. Det anti-inflammatoriska proteinet CC16

För att få en sann bild av de mekanismer som styr allergi behöver vi studera också andra mekanismer än de traditionella Th1/Th2-cytokinerna. Endogena anti-inflammatoriska mekanismer kan fungera som friskfaktorer. Vi har visat lägre nivåer av det anti-inflammatoriska proteinet CC16 vid allergisk inflammation hos barn. Detta tror vi kan bidra till inflammationen. Intressant nog finner vi lägre produktion av Th2-cytokinerna IL-13 och IL-5 vid närvaro av CC16. Detta stödjer hypotesens riktighet. Bakomliggande mekanism tycks vara att CC16 via dendritceller hämmar T-cellernas differentiering till Th2-celler. Vi fortsätter nu att undersöka CC16:s roll vid astma och allergi hos barn.

### 2. Långtidsförlopp efter astmabesvär som liten

I en långtidsuppföljning efter tidiga astmabesvär analyserar vi riskfaktorer för astma i vuxen ålder.

Vi har funnit en modell där tre armar leder till astma i tidig vuxen ålder efter astmabesvär som liten: allergi bakom vilken finns hereditet, hyperreaktivitet bakom vilket finns tidig passiv rökning samt kvinnligt kön som faller ut som tredje oberoende riskfaktor. Effekter av tidig passiv rökning ses därmed längre än man tidigare trott.

Vi har även analyserat hur olika typer av passiv rökning har samband med astma i tidig vuxen ålder. Moderns rökning under graviditeten tycks kopplad till astma genom ökad risk för hyperreaktiva luftrör medan passiv rökning under uppväxten är kopplad till att barnet själv blir rökare. Vi har nu jämfört lungfunktionen i kohorten med åldersmatchade kontroller. Kohorten som sjukhusvårdades på grund av virusutlösta tidiga astmabesvär har lägre lungfunktionsvärden som unga vuxna. Lägre lungfunktionsvärden syns tydligast hos kvinnor med aktuell astma. Slutsatsen är att spädbarn och småbarn som reagerar med astmasymtom i form av pipande och väsande andning vid virusinfektioner har ökad risk för lägre lungfunktion i tidig vuxen ålder. Detta gäller särskilt kvinnor med kvarstående astma.

I en just påbörjad studie kommer vi att undersöka om tidig RSV-bronkiolit respektive infektionsastma ger risk för skada på perifer lungfunktion.

### 3. Cytokiner och utveckling av astma och allergi hos spädbarn med RSV

Vi har funnit att de yngsta barnen har starkast Th2-svar vid RSV-infektion. Th2-svaret är dock inte unikt för RSV utan ses också hos spädbarn yngre än

4 månader med parainfluenza- eller influensavirus. Barn och kontroller har genomgått en uppföljningsundersökning vid 5 års ålder med allergitest, blodprover och frågor om astma- och allergiutveckling. Analysen av uppföljningen pågår nu.

#### **4. Spädbarnsfaktorerers betydelse för senare hälsa och sjukdom**

Intresset är stort för tidiga faktorerers betydelse för sjukdom senare i livet. Vår målsättning med denna studie är att i en väl kartlagd kohort studera riskfaktorer för astma och allergi, men även att i ett bredare perspektiv än enbart astma- och allergiperspektivet studera faktorer som påverkar barns hälsa. I en prospektiv studie av 5 600 spädbarn födda år 2003 i Västra Götalandsregionen analyserar vi riskfaktorer för astma och allergi. 20 % av spädbarnen har haft besvär av pipande, väsande andning. Ett nytt fynd är att behandling med antibiotika under nyföddhetsperioden är en oberoende riskfaktor för astmabesvär som lett till behandling med inhalationssteroider (motsvarar läkardiagnostiserad astma). Fyndet är intressant med tanke på diskussionerna om betydelse av störd neonatal tarmflora. För närvarande analyserar vi eksemdata. Särskilt eksem hos syskon och mor faller ut som riskfaktor för eksem under första levnadsåret.

Kohorten följs prospektivt. I år fyller barnen 4 år och följs nu upp med ett nytt frågeformulär allteftersom barnen fyller 4 ½ år.

Studierna ökar vår kunskap om de mekanismer som styr astma och allergi hos barn.

### **Summary**

By combining basic, clinical and epidemiological studies we analyse mechanisms governing asthma and allergy in children.

Endogenous anti-inflammatory mechanisms may act as health factors. We have found decreased levels of the anti-inflammatory protein CC16 in children with allergic rhinitis, possibly contributing to the allergic inflammation. Lower production of the Th2 cytokines IL-13 and IL-5 in presence of CC16 supports the hypothesis. The studies elucidating the action of CC16 continue.

A long-term follow-up of wheezing in infancy analyses risk factors for asthma in early adulthood. Interestingly, effects of early passive smoking are seen much longer than previously thought.

We also analyse to what extent early bronchiolitis result in impaired peripheral airway function, and what determines the long-term prognosis: the host, type of virus or age at infection?

In another study we have found a strong Th2 response to RSV in the youngest infants. Interestingly, a similar Th2 response is seen in young infants with influenza or parainfluenza. The children are now followed with regard to asthma development.

In a prospective study of 5 600 infants we analyse risk factors for asthma and allergy. A novel finding is that neonatal antibiotic treatment is an independent risk factor for later asthma suggesting a possible link with an altered intestinal flora. This year the children are 4 years and a re-investigation is performed.

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Publicerade originalartiklar**

Johansson S, **Wennergren G**, Åberg N, Rudin A. Clara cell 16-kDa protein downregulates T<sub>H</sub>2 differentiation of human naive neonatal T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 308-14.

Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, **Wennergren G**. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1030-5.

Bisgaard H, Pedersen S, Anhøj J, Agertoft L, Hedlin G, Gulsvik A, Bjermer L, Carlsen KH, Nordvall L, Lundbäck B, **Wennergren G**, Werner S, Bønnelykke K, Weiss ST. Determinants of lung function and airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *Respir Med* 2007; 101: 1477-82.

## Översiktsartiklar

Lagercrantz H, **Wennergren G**. Another new theory explaining the cause of SIDS. *Acta Paediatr* 2007; 96: 151-2.

**Wennergren G**, Lagercrantz H. Ny pusselbit i mekanismerna bakom plötslig spädbarnsdöd. *Läkartidningen* 2007; 104: 660.

Alm B, **Wennergren G**, Lagercrantz H. Plötslig spädbarnsdöd – nya och gamla råd. *Barnläkaren* 2007; Nr 1: 14-5.

Hedlin G, **Wennergren G**. Behandling av barn med inhalationssteroider – fysiologiska och kliniska effekter. I: Farmakologisk behandling vid astma – Bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket 2007; 18, Supplement 1: 53–7.

Janson C, Löfdahl C-G, **Wennergren G**. Kombinationsbehandling av barn och vuxna I: Farmakologisk behandling vid astma – Bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket 2007; 18, Supplement 1: 53–7.

Kristjánsson S, **Wennergren G**. What factors determine future bronchial hyper-responsiveness following early wheezing? *Acta Paediatr* 2007; 96: 1387-8.

**Wennergren G**, Lagercrantz H. "One sometimes finds what one is not looking for" (Sir Alexander Fleming): the most important medical discovery of the 20th century. *Acta Paediatr* 2007; 96: 141-4.

# Ger intravenös insulinbehandling vid diabetesdebuten en förlängd remissionsfas hos barn och ungdomar?

### Huvudman

Gun Forsander

gun.forsander@vgregion.se

### Medsökande

Ragnar Hanås

Sten Ivarsson\*

Calle Johansson\*

Ann-Katrine Karlsson

Agne Lindh\*

Johnny Ludvigsson\*

Nils Nilsson\*

Jan Åman\*

Eva Örtqvist\*

Samtliga diabetes-  
ansvariga överläkare i  
Västra Götaland

\* *Diamyd-GAD65 vaccination*  
(*FasII-studie*)

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

Diamyd Diagnostics\*

## Sammanfattning

Cirka 15% av barn och ungdomar i Sverige som debuterar med diabetes kommer in med ketoacidosis ( $\text{pH} < 7,3$ ) och behandlas då med intravenöst insulin enligt speciellt schema. Övriga patienter får på flertalet barnkliniker i Sverige behandling med intravenöst insulin 2-3 dygn och därefter övergår man till subcutan insulin. Bakgrunden till den intravenösa insulinbehandlingen har varit att snabbt normalisera blodsockret för att därigenom öka möjligheten till en betacellsvila och senare ge barnet en ökad chans till remission i form av en egen insulinbehandling ("smekmånadsfasen"). Det vetenskapliga underlaget till detta grundar sig på tidigare studier där man jämförde med den insulinbehandling som var gängse då, d v s 2 insulindoser/dag. DCCT-studien visade att patienter med en intensiv insulinbehandling fick en förlängd remissionsbehandling men det ingick inte några patienter direkt från diabetesdebuten i denna studie. Intravenös insulinbehandling har varit ett säkert och effektivt sätt att normalisera blodsockret. En studie på vuxna som jämförde två veckors intravenös insulinbehandling från debuten och därefter intensiv subkutan insulinbehandling med intensiv subkutan insulinbehandling redan från debuten fann ingen skillnad i remissionsfasens längd eller metabol kontroll mätt med HbA1c. Det känns därför angeläget att utvärdera den nuvarande rutinen med att inleda diabetesbehandlingen med intravenöst insulin ur ett vetenskapligt perspektiv.

Primär målsättning med denna studie är att jämföra C-peptidnivå och HbA1c under två års tid med eller utan initial intravenös insulinbehandling. Sekundärt mål är att utvärdera livskvaliteten med de olika behandlingsmetoderna.

## Diamyd-Gad65 vaccination (FasII-studie)

## Sammanfattning

Kan remissionen påverkas av GAD-vaccination tidigt efter debuten? Vid den fasII-studie vi genomfört kunde konstateras att mängden C-peptid som mätt på den endogena insulinsekretionen var högre 20 mån efter given GAD65-vaccination. Resultaten är publicerade som abstracts på ADA, EASD och ISPAD under 2007. Under 2008 startas en internationell fas-III studie där vi deltar.

### Huvudman

Carola Kullberg-Lindh  
carola.kullberg-lindh  
@vgregion.se

### Medsökande

Henry Ascher\*  
Vanda Friman  
Sverker Hansson  
Jerker Isacson  
Magnus Lindh\*  
Karin Mellgren  
Michael Olausson  
Barbro Rönnblad

\*Handledare

### Finansiärer

FoU Västra Götaland  
Barncancerförnden  
Frimurare-  
Barnhusdirektionen  
Göteborgs Läkaresällskap  
Stiftelsen Professor Lars-  
Erik Gelins Minnesfond

## Opportunistiska virusinfektioner hos organ- och stamcellstransplanterade barn

### Sammanfattning

Opportunistiska virusinfektioner är ett stort problem efter organ- och stamcellstransplantation. Orsaken till dessa infektioner är att de mediciner som förebygger avstötning även nedsätter immunförsvaret. Frekvensen och svårigheten av opportunistiska infektioner hos barn är mindre väl studerad än hos vuxna.

För att förebygga och behandla dessa infektioner är tidig och säker diagnostik avgörande. Sedan över 10 år bedrivs vid viruslaboratoriet molekylärbio-logisk diagnostik. De senaste åren har kvantitativ analys med realtids-PCR fått stor betydelse. Med den kan virusnivåer i blodet mätas med mycket hög känslighet. Sådan mätning kan användas för att bedöma behandlingseffekt, upptäcka resistens och sannolikt bättre identifiera symtomgivande eller behandlingskrävande infektioner.

Projektet omfattar:

1. Retrospektiv studie av opportunistiska virusinfektioner hos organ- och stamcellstransplanterade barn 1995-2004.
2. Prospektiv studie av opportunistiska virusinfektioner hos organ- och stamcellstransplanterade barn 2006-2009.
3. Metoder för att förbättra diagnostiken av dessa infektioner med realtids-PCR skall utvecklas och utvärderas. Studierna inriktas främst på infektioner av CMV, EBV och adenovirus, som alla utgör allvarliga hot för transplanterade barn.

### Summary

Opportunistic viral infections remain important complications after organ- and haematopoietic stem cell transplantation, as the patients are iatrogenically immunocompromised. The frequencies and difficulties of opportunistic viral infections are less well studied in children than in adults. To prevent and treat these infections, early and accurate diagnostic methods are of great importance. Since more than 10 years, diagnostic procedures with molecular methods are performed in the Virology department, Sahlgrenska University Hospital. In the last years, quantitative analyses with real time PCR have been developed. With these methods, viral loads can be measured with great accuracy and be used to estimate the effect of treatment, discover resistance to antiviral drugs and probably better identify symptomatic infections or infections for pre-emptive treatment.

The project includes:

1. Retrospective study of opportunistic viral infections in organ- and stem cell transplanted children 1995-2004.
2. Prospective study of opportunistic viral infections in organ- and stem cell transplanted children 2006-2009.
3. Development and evaluation of diagnostic molecular methods with real time PCR.

# Att förebygga övervikt och fetma bland 2-10 år gamla barn i Västra Götaland - regional medverkan i ett EU-projekt

### Huvudman

Staffan Mårild  
[staffan.marild@vgregion.se](mailto:staffan.marild@vgregion.se)

### Medsökande

Christer Forsell  
Lars Gelander  
Lauren Lissner

### Finansiärer

FoU Västra Götaland  
EU

## Sammanfattning

Idefics står för "Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS". Detta är namnet på ett EU-projekt inom EU-kommissionens 6te ramprogram för "Food Quality and Safety". Idefics startade 1 sept. 2006 och skall pågå i 5 år. Projektet är ett "intergrated Project" (IP) där olika medverkande forskningsgrupper tillsammans utvecklar och använder gemensamma arbetsätt och -metoder för att genomföra projektet i ett samlat grepp. Idefics uppgift är att utveckla och genomföra förebyggande insatser mot övervikt och fetma bland 2-10 år gamla barn i Europa. Det ingår 25 partners i Idefics, varav 17 är forskargrupper knutna till olika universitet i Europa och 8 är SME (small and medium size enterprises), dvs. företag som arbetar med produkter som skall komma till användning inom projektet. Ansvaret för olika arbetsområden inom projektet är uppdelat mellan olika partners i Idefics och organiserat i work areas (WA), varav det finns åtta styck, exempelvis för 'management', 'survey' eller 'intervention'. Tidplanen för det fem åren är följande: det första året inleds med att alla grupper gemensamt i olika WA utvecklar detaljerade arbetsmetoder som behövs för det fortsatta arbetet. Under andra delen av 2007 följer en stor kartläggning av hälsoförhållandena hos barn i åldrarna 2-4 år samt 6-8 år. Efter detta följer under cirka 1,5 års tid förebyggande insatser riktade 50 % av till barnen och hela deras omgivande miljö. De barn som inte får insatser är kontroller. Efter den förebyggande insatsen kommer samtliga barn att åter undersökas avseende hälsoläge, detta sker cirka två år efter den ursprungliga kartläggningen. Under sista året skall data sammanställas, rapporter skrivas och resultaten föras ut, bland annat som guidelines för preventivt arbete inom detta område. Översiktlig beskrivning av projektet finns (1). Huvudsökande i denna ansökan (SM) är lokal koordinatör inom Sahlgrenska Akademin(SA) för ett ingående centrum (= "UGOT") i Idefics. Ledning för den lokala gruppen delas med Professor Lauren Lissner, allmänmedicinska institutionen, SA. Vår medverkan i Idefics bygger på att samarbete skall ske med region och kommuner. En speciell naturlig koppling finns redan till regional/kommunal verksamhet. Sedan januari 2004 pågår ett arbete i Västra Götaland för att utforma en handlingsplan med riktlinjer för hälsofrämjande och förebyggande insatser mot utveckling av övervikt och fetma samt ett vårdprogram för behandling av fetma bland barn och ungdomar. Uppdraget utgår från regionens Hälso- och sjukvårdsavdelning och leds av Staffan Mårild.

Idefics är ett s.k. AC- additional costs-projekt, full kostnadstäckning saknas. Projektet är ett omfattande utvecklingsarbete som måste ha en lokal anknytning. Då det ger ett stort lokalt utbyte är ett ekonomiskt stöd från "hemorten" motiverat. Stödet ger underlag för att inom projektets ram göra egna sammanställningar och att olika lokala forskningsinsatser stimuleras.



# Patofysiologi och behandling av barnfetma – ett samarbetsprojekt i Västra Götaland

### Huvudman

Staffan Mårild  
[staffan.marild@vgregion.se](mailto:staffan.marild@vgregion.se)

### Medsökande

Hans Fors  
Christer Forsell  
Peter Friberg  
Henri Toivonen

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Sammanfattning

FARTVIND – Ökad fysisk aktivitet via randomiserad tilldelning vid individuell behandling av barn med fetma samt patofysiologiska mekanismer: ett samarbetsprojekt i Västra Götaland.

Projektet syftar till att skapa gemensamma rutiner i länessjukvården i VGR för kliniskt arbete med utredning och behandling av barn med fetma samt studera patofysiologiska mekanismer genom att bl.a. jämföra biologiska markörer hos barn med och utan fetma.

I den initiala utredningen av barn med fetma vill vi studera om det finns olika former av fetma hos barn och beskriva dess kännetecken, tex. om de har bukfetma, om de är allmänt storvuxna eller om de har speciella mönster i biologiska markörer, såsom leverprover eller blodfetter. En faktor av central betydelse kan vara insulinresistens, dvs. att insulinets effekter är nedsatta. Studiens frågeställning kring patofysiologi rör insulinresistens, vars förekomst studeras hos barn med normalvikt, övervikt och fetma. Vidare studeras dess inverkan på behandlingsutfall bland barn med fetma eller tillväxt på övriga.

En fråga vi vill belysa är betydelsen av fysisk aktivitet i behandlingen. Genom randomiserad tilldelning får hälften av barnen extra stimulans till riktigt intensiv fysisk aktivitet. Vi vill se om detta medför gynnsammare utveckling av vikt och biologiska markörer.

Barnmottagningarna i Alingsås, Vänersborg, Skövde och Göteborg har deltagit nu sedan 3 år. Totalt har rekryterats 63 barn med fetma, 31 med övervikt och 28 med normalvikt i åldrarna 8.99-12.99 år. Dessa barn har med ett par undantag deltagit i de 12 månader som studien omfattar. Utredning har skett med läkarundersökning, provtagningar, mätning av antropometriska mått enkäter samt mätning av vardagsaktivitet under en vecka med stegräknare. Barn som har fetma har efter detta under ett år haft cirka 12 besök hos dietist, sjukgymnast och sjuksköterska, omväxlande. Insatserna har skett för att försöka förändra livsstil (kost, motion och beteende) hos barn och familj. Randomisering har skett så att en grupp har lottats till extra insatser av sjukgymnast för att öka fysiska aktivitet.

Med ett par undantag har nu alla barn genomgått studien och även de efterundersökningar som sker (=samma som före). En sammanställning ha påbörjats. Baseline-data har studerats på barn i de olika grupperna. Vi fann att det fanns ett tydligt samband mellan barnens och föräldrarnas BMI. Insulinresistens kunde påvisas hos en andel av barn med övervikt och fetma men inte hos de med normalvikt. Bukomfånget hade en starkare koppling till insulinresistens än barnets BMI. Studien kommer att utvärderas vidare ur många perspektiv: dietister, sjukgymnaster, sjuksköterskor och läkare arbetar i Fartvindsgruppen med olika frågeställningar. Det huvudsakliga målet med studien har varit att finna en gemensam grund för behandlande insatser inom VGR och detta är ett viktigt slutmål för utvärderingen.

# Studie av bentäthet hos barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom

## *Early detection of imminent relapse and graft rejection following stem cell transplantation in children*

### Huvudman

Robert Saalman  
robert.saalman@vgregion.se

### Medsökande

Marie Krantz  
Dan Mellström  
Ensio Norjavaara  
Susanne Schmidt

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Sammanfattning

Att hos barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom studera bentätheten mätt med DEXA-metodik samt vilken betydelse ett antal faktorer har för benmineraliseringen med fokus på sjukdomsaktivitet, medicinering (steroider) samt ärftlighet (korrelation till föräldrarnas bentäthet). Resultaten i studien kan bilda underlag för att värdera behovet av bentäthetsmätning hos barn/ungdomar med IBD, samt för att utarbeta nationella rekommendationer för profylaktiska åtgärder och behandling.

Studien har fortlöpt enligt tidsplan och de flesta har visat sig positiva att delta i studien. Studien har således förutsättningar att bli populationsbaserad med ett begränsat bortfall. I studien har 144 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom från barnklinikerna i Göteborg och Borås inkluderats: 93 pojkar och 51 flickor, med medelålder 14,2 år (range 6-19 år). 83 patienter har ulcerös kolit (UC), 45 Morbus Crohn (CD) och 16 odifferentierad kolit (IC).

### Preliminära resultat

Vid bentäthetsmätning uppmättes lägst värden över ländryggen. I hela IBD-gruppen var bentätheten över ländryggen signifikant nedsatt jämfört med friska jämnåriga kontroller (mean Z-score -0,8 SD, range -5,9 SD - +3,7 SD,  $p < 0,001$ ). En signifikant minskning av bentätheten såg vi såväl hos patienterna med CD (mean Z-score - 1,1 SD, range -5,9 SD - +2,4 SD,  $p < 0,001$ ) som med UC (mean Z-score -0,8 SD, range - 4,4 SD - +3,7 SD,  $p < 0,001$ ). 12 av 45 patienter med CD (26,7%) hade en Z-score på ländryggen som låg under - 2 SD jämfört med 20 av 83 patienter med UC (24,1%).

Vid multipel regressionsanalys visade sig låg bentäthet över ländryggen vara relaterad till lågt BMI ( $p < 0,001$ ), manligt kön ( $p < 0,05$ ) och behandling med Azatioprin ( $p < 0,001$ ). Azatioprin bedömdes i detta sammanhang vara en markör för behandlingskrävande sjukdom.

**Huvudman**

Audur Heida Gudjónsdóttir  
audur.gudjonsdottir@vgregion.se

**Medsökande**

Staffan Nilsson  
Henry Ascher\*

\*Handledare

**Finansiärer**

Göteborgs Läkaresällskap

**Abstract**

Celiac disease (CD), or gluten-sensitive enteropathy, is one of the most common chronic diseases in childhood but is diagnosed in all ages. CD is a genetically driven immunological intolerance to dietary gluten. The treatment is a gluten-free diet. The diagnostic criteria are the ESPGHAN criteria, which include the histological characteristics of villous atrophy, crypt hyperplasia and increased number of intraepithelial lymphocytes (IEL). The clinical manifestations in CD range from severely affected young children to children and adults with milder symptoms as well as patients with silent CD. There is a strong heredity in CD with the well-known HLA components DQ2 and DQ8. The genetics in CD are believed to confer up to 40% HLA genetics and otherwise non-HLA genetics. The knowledge of the genotype-phenotype association in CD is limited.

The aim of this study has been to estimate the risk of a third sibling being affected in CD sib-pair families, identify the chromosomal region containing susceptibility genes in CD and study the genotype-phenotype association in CD.

Material was collected from 107 families with at least two affected siblings, making a total of 224 CD siblings, as well as their healthy siblings and parents. Screening for CD was performed in these apparently healthy members and the estimated risk for CD in the third sibling and parent was then calculated.

Thirteen new CD cases were diagnosed, six siblings and seven parents. The estimated sibling risk was 26.3% and the parent risk was 12.9%. The risk of a sibling of two affected siblings having CD was approximately three times higher compared to siblings of one affected sibling. Considering the high level of knowledge of CD in these families, the number of undiagnosed cases was surprisingly high. We suggested that serological screening should be offered all first-degree relatives of CD patients. Genome-wide linkage scan was performed in the same material. This work showed significant evidence of linkage to CD with an interesting region on chromosome 5q31-33 and on chromosome 11q. Simplex CD family material was collected for further genetic association studies. The phenotype-genotype association was examined in two studies. An investigation was made of a possible interaction between the phenotypes and HLA class II risk alleles, the CTLA4 +49 A/G polymorphism, the haplotype MH30\*G:-1147\*T:+49\*A:CT60\*G:CT61\*A and the 5q31-33 locus, in CD. The patients were grouped according to symptoms at presentation, the age at diagnosis and gender. The heritability of the phenotype was estimated to be 0.45. The AA genotype at the CTLA4 +49A/G polymorphism was associated with clinically silent disease. No other correlations were found between genotypes and clinical presentation, age at diagnosis or gender. A genotype-phenotype analysis was made of phenotypes

in DQ2-negative CD patients in the largest DQ2-negative CD group that has been published compared to DQ2-positive CD controls in a European population. The finding was that the clinical presentation differed significantly between DQ2-negative and DQ2-positive CD patients in Italy and Sweden. In both samples there was an association between DQ2-negative cases and classic symptoms. In the Italian sample there was also an association between silent grade and DQ2-negative cases. Autoimmune disease was significantly overrepresented in DQ8-positive patients.

This thesis shows that the risk for third sibling and parents is, as expected, increased in sib-pair families, as the expected risk of being affected in polygenic diseases is higher in families with multiple cases compared to single-case families. The genome scan indicated significant linkage to 11q and 5q, which makes these regions interesting for further fine mapping of these regions using association analysis. Genotype-phenotype analysis of both HLA and non-HLA locus showed some significant correlation between silent CD and both CTLA4 +49 AA genotype and the DQ2-negatives. In addition, an association was shown between classic symptom grade and DQ2-negative cases.

### Huvudman

Gun Forsander  
*Gun.forsander@vgregion.se*

### Medsökande

Annelie Carlsson  
Sten Ivarsson  
Åke Lernmark  
Bengt Lindblad  
Johnny Ludvigsson  
Claude Marcus

### Finansiärer

Barndiabetesförnden

## Bättre Diabetes Diagnos (BBD)

**Nationellt samarbetsprojekt för prospektiv datainsamling och kartläggning av HL-A och andra riskgener, antikroppar, C-peptid vid diabetesdebut hos barn**

### Sammanfattning

Med denna studie avser vi att öka förståelsen kring vilka faktorer som bidrar till att barn och ungdomar insjuknar i olika typer av diabetes. Vi avser därför att med tillgänglig teknik identifiera och klassificera nydebuterad diabetes såväl primär som sekundär hos barn mellan 0-18 år enligt ADA/WHO's klassificeringssystem. En hypotes som vi avser att studera är att de faktorer som bidrar till insjuknande i typ två diabetes också kan påverka insjuknande i typ 1 DM bland barn och ungdomar, både ålder vid insjuknande, kliniken och sjukdomens svårighetsgrad.

Vi hoppas också kunna identifiera vilka markörer som bäst diskriminerar mellan olika former av diabetes och därigenom snabbast gör att patienterna får en optimal behandling.

Vissa specifika frågeställningar:

- Har vissa barn med DM1 polymorfismer/mutationer som är associerade till DM2?
- Har barn med T1DM med antikropps nivåer en ökad förekomst av polymorfismer/mutationer associerade till T2DM?
- Har barn med neonatal diabetes ökad förekomst av polymorfismer/mutationer som är associerade till T2DM?
- Har barn med T1DM och HLA typer som är svagare associerade till autoimmunsjukdom fler genetiska markörer associerade till T2DM?
- Har barn med T2DM fler genetiska markörer för T2DM jämfört med vuxna som insjuknar i T2DM?
- Har olika T2DM associerade gener olika betydelse i olika åldrar?

### Studiedesign

Studien är en öppen prospektiv incidensstudie som innefattar alla individer i Sverige som insjuknar i diabetes under tiden 050501-081231.

### Studiepopulation

Inklusionskriterier

Under minst tre år erbjuds alla nyinsjuknade som inte uppnått 18 års ålder vid diabetesdebut att ingå i studien. Alla former av diabetes ingår. Diabetes definierat enligt ADA-kriterier (WHO 1999).

# Hur kan vi bäst förbereda ungdomar för överföringen till vuxenmedicin?

Ett samarbetsprojekt med Diabetescentrum, SU/Sahlgrenska

### Huvudman

Gun Forsander

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

### Medsökande

Stig Attwall

John Chaplin

Björn Eliasson

Marie Hallman

Katarina Lindquist

### Finansiärer

Frimurarlogen

## Sammanfattning

I utvecklingsskedet från barn till vuxen individ passerar normalt stadier, där ökat ansvarstagande och moget beteende varvas med risktagande och ifrågasättande av gällande normer och värderingar. Då individen har en livslång sjukdom såsom diabetes kan denna nödvändiga frigörelseperiod utgöra ett allvarligt hot mot såväl långsiktigt välbefinnande som överlevnad även på kort sikt. Den unga individen, som tidigare oftast haft en eller två ansvarstagande förälder vid sin sida, ska nu klara av att lösa sitt inträde i vuxenvärlden. Detta ställer krav på behov av planering för fortsatta studier och yrkesval. Inför partnerval/familjebildning finns också många frågeställningar för en ung person med diabetes. Här behövs hjälp och professionellt stöd.

## Syfte

- Att utarbeta en unik behandlingsmodell med individen med diabetes i centrum. Denna har behov av medicinsk information och rådgivning samt socialt och psykologiskt stöd. Detta skall ges under den känsliga fasen mellan adolescens- och vuxentillvaro.
- Att också ta hänsyn till att 30% av Göteborgs befolkning har invandrarbakgrund och då ofta behov av speciellt stöd och fördjupad rådgivning i samband med övergång till vuxenindivid
- Att anpassa vården efter den enskilda individens mognadsnivå
- Att stödja föräldern/föräldrarna att våga överlämna ansvaret för diabeteskontrollen till en snart vuxen person

Diabetesteam från både barn- och vuxensidan samarbetar kring denna patientgrupp och bidrar med sina specifika kompetensområden. Diabetessköterskor och läkare utgör basen i organisationen. Teamet kompletteras med dietist, kurator och psykolog. Efter individuellt behov utökas de paramedicinska insatserna. Ett kontaktnät med ögonklinik, njurmedicin, neurologi och gynekologi etableras.

Då individen anses mogen för detta sker vid cirka 19 års ålder överföring till sedvanligt omhändertagande på vuxenmedicinsk diabetesmottagning på Diabetescentrum SU Sahlgrenska. Uppföljning sker efter två år på vuxendiabetologisk enhet. Metabola, sociala och psykologiska variabler följs vid 0, 18, 72 mån.

# Ljunganvirus - etiologiskt agens vid Typ1 Diabetes mellitus?

## Utvärdering av PCR-metod i urin för påvisande av virus hos barn med diabetes samt friska kontroller

### Huvudman

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

### Medsökande

Bo Niklasson

### Finansiärer

Apodemus  
Barn diabetesfornden

## Sammanfattning

Utvärdering av PCR-metod i urin för påvisande av virus hos barn med diabetes samt friska kontroller.

Ljunganvirus orsakar sjukdom hos djur i form av diabetes, myokardit, hepatit, abort, intrauterin fosterdöd, plötsliga dödsfall hos diande djur samt neurologiska sjukdomar både i form av akut encefalit och kroniska CNS skador med förlamningar och beteende störningar.

Vi har utvecklat en serologisk test baserad på ELISA, neutralisationstest och indirekt immunofluorescenstest, kvantitativ PCR för påvisande av viralt RNA samt en immunhistokemitest för påvisande av Ljunganvirus-antigen i formalin-fixerade vävnader.

Det finns starka belägg för att Ljunganvirus kan vara ett etiologiskt agens till Typ1 diabetes också hos människa och metodutveckling pågår för säker diagnostik.

## Vetenskaplig rapport

### Publigerade originalartiklar

Blixt M, Niklasson B, Sandler S. Characterization of beta-cell function of pancreatic islets isolated from bank voles developing glucose intolerance/diabetes: an animal model showing features of both type 1 and type 2 diabetes mellitus, and a possible role of the Ljungan virus. *Gen Comp Endocrinol.* 2007 Oct-Dec;154(1-3):41-7. Epub 2007 Jul 4.

# Den tidiga tarmfloras inverkan på allergi-utveckling

### Huvudman

Bill Hesselmar

[bill.hesselmar@vgregion.se](mailto:bill.hesselmar@vgregion.se)

### Medsökande

Robert Saalman

### Finansiärer

Astma-Allergifonden

Folkhälsokommittén i

Västra Götalandsregionen

## Sammanfattning

De allergiska sjukdomarna astma, allergisk snuva och atopiskt eksem har ökat kraftigt under många år och omfattar idag närmre hälften av västvärldens unga befolkning. Orsaken är okänd men ”hygienhypotesen” dominerar: mikrobiell påverkan reducerad av hygien skyddar mot allergi. I den ursprungliga ”Allergi-FLORA-studien”, 184 barn f. 1998-2003, hade nyfödda med toxinbildande stafylokocker i tarmfloran ökat antal regulatoriska T-celler i blodet vid 4 månaders ålder, en stimulering av immunsystemet som kan motverka både allergi och autoimmuna tillstånd (vilka också ökat med hygienisk standard). Antalet barn med toxinbildande stafylokocker var dock för litet i Allergi-FLORA-studien för bedömning av effekten på sjukdomsutveckling. För två år sedan startade vi därför en fall-kontrollstudie avseende tidig tarmkolonisering med stafylokocker, med och utan toxinproduktion, för att se hur tidig kolonisering med denna bakterie och dess toxin påverkar immunsystemet. 130 barn har hittills screenats på BB för stafylokocker, och ca 60 har inkluderats i studien. Ett 40-tal av dessa har genomgått allergiutredning vid 18 mån ålder.

Sedan år 2006 pågår uppföljning av den ursprungliga Allergi-FLORA-studien. Barnen har uppnått åtta års ålder, och i uppföljningen ingår tester av lungfunktion, bronkiell reaktivitet, inflammationsmarkörer i utandningsluft och blod, gentester samt allergiutredning.

Undersökningarna fortsätter den detaljerade kartläggningen av tidiga riskfaktorer bakom allergiutveckling i de olika ”Flora-studierna”. De belyser specifikt effekten av hur tidig tarmkolonisering och tidig exponering för bakteriella superantigen påverkar immunförsvaret och risken att utveckla allergi.

## Summary

The allergic disorders asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis have increased in prevalence over many years and afflict today almost half of the young population in the western society. The reason is unknown but the ”hygiene hypothesis” dominates: microbial influence reduced by hygiene protects against allergy. In the original “Allergy-FLORA-study”, 184 children born 1998-2003, we found that newborn children with toxin-producing *staphylococcus aureus* in the intestine had increased numbers of regulatory T-cells in the blood at four months, a stimulation of the immune system which may counteract both allergy and autoimmune disorders (which have also increased with the hygienic standard). The number of children with toxin-producing staphylococci was however too small in the “Allergy-FLORA-Study” for assessment of the impact on disease. Therefore, two years ago we started a case-control study on the effect of early gut-colonization with staphylococci, with or without toxin production, to assess how



early colonization with this bacteria and its toxin affect the immune system. So far 130 children are screened for postnatal staphylococci-colonisation, and about 60 are included in a study. About 40 are examined for allergy at 18 months.

Since 2006, we also investigate all eight-year-olds from the original "Allergy-FLORA-Study". The follow-up include lung function tests, bronchial hyperreactivity tests, inflammatory markers in blood and exhaled air, gene- and allergy tests.

The investigations continue the scrutiny of risk factors behind allergy in the "Flora studies". They specifically explore the effects of early bacterial colonisation of the intestine, and early exposure to bacterial superantigens, on immune function and allergy development.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Lundell AC, Adlerberth I, Lindberg E, Karlsson H, Ekberg S, Aberg N, Saalman R, Hock B, Steinkasserer A, **Hesselmar B**, Wold AE, Rudin A. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:62-71.

Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, **Hesselmar B**, Saalman R, Coates AR, Bonanno CL, Panetta V, Wold AE. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:343-50.

**Huvudman**

Bill Hesselmar

*bill.hesselmar@vgregion.se***Medsökande**Anna-Karin Enelund\*<sup>1</sup>Anna Hicke-Roberts\*\*<sup>2</sup>Bengt Kjellman\*\*\*<sup>3</sup>Nils Åberg<sup>1</sup>*\*Barnmott. Krokslätt**\*\*Barnmott. Topasgatan**\*\*\*Kärnsjukhuset, Skövde***Sammanfattningar**

1) Under 1979 och 1991 gjordes två stora epidemiologiska studier om astma och allergi i Göteborg och Kiruna. I dessa fann vi att de allergiska sjukdomarna bland 7-9 år gamla skolbarn dubblerats under en 12-årsperiod. I undersökningen från 1991, och uppföljningen av denna kohort 1996, såg vi att fukt i bostäderna ökade risken för astma och allergi. Också bostäder med källare och självdragsventilation innebar en risk för astma och allergi. Vi fann också att syskon, liksom tidig exponering för pälsdjur, skyddade mot allergi. Under 2005 påbörjades en förnyad uppföljning av kohorten från 1991, då de unga ungdomarna uppnått en ålder av drygt 20 år. Datainsamlingen är klar och databearbetning pågår.

Two epidemiological studies on asthma and allergy were performed in Göteborg and Kiruna in 1979 and 1991. We found a two-fold increase in the prevalence of allergic diseases during the 12-year period. In the 1991-study, and the follow-up in 1996, we found that damp houses, and houses with basements and natural ventilation, increased the risk of asthma and allergy, whereas siblings and early pet keeping had protective effects. During 2005 we started a new follow-up of the children in the 1991-cohort, when the subjects had passed 20 years of age. The data-collection is finished and analysis has begun.

2) För att se om de allergiska sjukdomarna fortsätter att öka, har vi under 2007 genomfört en förnyad enkätundersökning av samtliga sju- och åttaåringar i Mölndal och Kiruna. All datainsamling är klar och databearbetning pågår.

To examine if the prevalence of allergic diseases are still increasing, we started a new epidemiological study in 2007, investigating asthma and allergy among all 7-8 year old school-children in Mölndal and Kiruna. All data-collection is finished, and data processing has begun.

3) Docent Bengt Kjellman, Kärnsjukhuset Skövde, har följt en grupp barn med astma från tidig skolålder till vuxen ålder. Den senaste uppföljningen gjordes under 2007, en tidpunkt då "barnen" hunnit bli drygt 40 år gamla. Undertecknad är medarbetare i de delar av studien där vi värderar inflammationsmarkörer i kondenserad utandningsluft med astmaaktivitet och kväveoxid i utandningsluft.

Ass. prof. Bengt Kjellman, Central Hospital Skövde, has followed a group of children with asthma from early school age to adulthood. The last follow up was in 2007, a year when the "children" have passed 40 years of age. I'm a co-worker in the parts of the study investigating inflammatory markers in condensed exhaled air in relation to disease activity and exhaled nitric oxide.

**Huvudman**

Bill Hesselmar  
*bill.hesselmar@vgregion.se*

**Medsökande**

Bengt Andersson\*\*2  
Tobias Axelsson<sup>2</sup>  
David Björnheden<sup>1</sup>  
Bertil Kaijser\*<sup>1</sup>

*\*Avd för klinisk bakteriologi,  
SU/Sahlgrenska  
\*\*Avd för klinisk immunologi,  
SU/Sahlgrenska*

**Sammanfattningar**

1) Analys av antikroppar mot pneumokocker används ofta i utredningen av barn med ökad infektionskänslighet. Tolkningen av dessa analyser är dock svår, då normaldata från barn saknas. Under 2007 har vi avslutat en studie där vi undersökt hur skyddet mot pneumokocker ser ut hos friska barn i olika åldrar. Barn i 3-5 års ålder har som regel dåligt skydd mot pneumokocker, medan de redan i 7-9 års ålder har uppnått samma skydd som tonåringar. Resultaten är redovisade på Riksstämman i Stockholm 2007.

Analysing antibodies to pneumococci are part of the examination of children prone to infections. The interpretation of the results is however uncertain since normal data for children are lacking. During 2007, we have completed a study of antibodies to pneumococci in healthy children of different ages. Three-five year old children have normally low antibody-titers to pneumococci, whereas 7-9 year old children have the same levels as teenagers have. The results have been presented at "Riksstämman", Stockholm, 2007.

2) De senaste åren har förfinade tester för analys av cellulär immunitet har tagits fram. Dessa bygger på flödes-cytometri och ger väsentligt mer information än nuvarande standardmetoder. De mäter funktionen hos T-lymfocyter, naturliga mördarceller och fagocyter efter stimulering av en liten mängd helblod. Normaldata finns ännu bara för vuxna, varför vi under 2007 påbörjat en studie där vi kartlägger immunreaktiviteten hos friska barn i olika åldrar. Datainsamlingen har påbörjats, och vi planerar komplettera studien under 2008 med att också undersöka nyfödda barn.

New tests for evaluating cellular immune function have been developed in recent years. They are based on flow-cytometry, but give much more information than the standard tests used today. They measure the function of T-lymphocytes, natural killer cells and phagocytic cells after stimulation of a small amount of whole-blood. Since normal data for children are lacking, we have in 2007 started a study investigation cellular immunity of healthy children of different ages. Data-collection has started, and in 2008 we will also include a study in newborns.

**Huvudman**

Sofi Johansson  
sofi.johansson@rheuma.  
gu.se

**Medsökande**

Ingegerd Adlerberth  
Kerstin Andersson  
Mikael Benson  
Bill Hesselmar  
Christina Keen  
Sigurdur Kristjánsson  
Anna Rudin\*  
Arne Ståål  
Göran Wennergren  
Christine Wennerås  
Agnes E Wold  
Nils Åberg

\*Handledare

**Finansiärer**

Adlerbertska  
forskningsfonden  
Drottning Silvias  
forskningsfonder  
Frimurare-  
Barnhusdirektionen  
Göteborgs Barnklinikers  
Forskningsfonder  
Konsul Th C Berghs  
Stiftelse  
Medi-SAM  
Rådman och Fru Ernest  
Collianders Stiftelse  
Stiftelsen Astma- och  
Allergiförbundets  
forskningsfond  
Stiftelsen Tornspiran  
Vetenskapsrådet  
Vårdalastiftelsen  
Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

**Abstract**

Clara cell 16-kDa (CC16) is an anti-inflammatory protein mainly produced in the lung epithelium by Clara cells. Patients with asthma have lower levels of CC16 in bronchoalveolar lavage fluid and serum compared with healthy controls. In OVA-sensitised and challenged CC16-deficient mice, eosinophilia and the production of Th2 cytokines in the lung is higher compared with wild-type mice. Moreover, CC16 has been shown to inhibit cytokine production from a murine Th2 cell line and to inhibit the migration of rabbit neutrophils. CC16 also binds to the mast-cell derivative PGD2 and inhibits the stimulation of the DP1 receptor.

For this reason, the first aim was to investigate whether CC16 levels in nasal lavage would be lower in children with allergic rhinitis compared with healthy controls.

Our second aim was evaluate whether a low level of CC16 in plasma early in life is involved in the development of asthma, eczema and allergic rhinitis (ARC).

Our third aim was to examine whether CC16 would inhibit Th2 differentiation and if CC16 would inhibit PGD2 and fMLF-induced eosinophil and neutrophil migration.

CC16 was measured in nasal lavage samples from children with and without birch-pollen induced allergic rhinitis and serum samples from Icelandic children with or without RSV bronchiolitis. CC16 levels were also measured in plasma samples from a prospective birth cohort study at birth, and at four, 18 and 36 months. Clinical evaluations regarding the development of asthma, eczema and ARC were made at 36 months of age. Moreover, the effect of CC16 on Th2 differentiation was measured with an in vitro model for allergic T-cell sensitisation using human autologous neonatal mononuclear cells. The migration of eosinophils and neutrophils was assessed in a microplate migration system using specific ligands and receptor antagonists.

We found that the levels of CC16 were significantly lower in nasal lavage fluid in children with birch-pollen-induced rhinitis compared with healthy controls both during and after the pollen season. Plasma levels of CC16 in children peaked at four months but we found no relationship between low levels of CC16 at any of the time points and the development of asthma, eczema or ARC. However, the CC16 serum levels were higher in children with RSV compared with healthy controls and we noted that the healthy Swedish children had significantly higher levels of CC16 in plasma compared with healthy Icelandic infants. CC16 did not inhibit cytokine production of human Th2 cells. However, CC16 was able to inhibit Th2 differentiation induced by birch pollen allergen via the dendritic cell. CC16 did not inhibit PGD2-induced eosinophil migration but CC16 inhibited the migration of both neutrophils and eosinophils towards fMLF.

To conclude, levels of CC16 in plasma during the first years of life do not appear to be related to the development of asthma, eczema or allergic rhinitis. Instead, low levels of CC16 in asthmatic and allergic patients may be due to epithelial damage and the reduced re-growth of Clara cells. Reduced CC16 production may cause an increase in the allergic inflammatory response and thus lead to more severe asthma or allergy.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Sofi Johansson**, Göran Wennergren, Nils Åberg and Anna Rudin. Clara cell 16-kd protein downregulates TH2 differentiation of human naïve neonatal T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;120(2):308-14.

# Utvärdering av andningsgymnastikmetoder hos barn

## *Chest physical therapy to improve oxygenation in disabled children. A comparison of two methods*

### Huvudman

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

### Medsökande

Eva Beckung  
Ola Hjalmarson  
Gunilla Sten

### Finansiärer

Göteborgs Barnklinikers  
Forskningsfond  
Majblommans  
Riksförbund  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhusets  
Forskningsfond Stiftelsen  
Folke Bernadotte

## Sammanfattning

### Bakgrund

Olika andningsgymnastikmetoder används för att evakuera luftvägssekret och förbättra gasutbytet, men få av dessa är vetenskapligt värderade. Spädbarn och många barn med neurologiska skador kan inte ta instruktioner och de kan på egen hand ha svårt att avlägsna ökade mängder luftvägssekret. S.k. bankningar över barnets bröstorg används på många platser i världen för dessa barn, men denna metod har ifrågasatts av många forskare. På Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus har istället under flera år används en andningsgymnastikmetod, som innebär att barnet gungas i olika lägen på en stor boll med syfte att stimulera till djupandning, åstadkomma en sekretevakuering och ett förbättrat gasutbyte. Denna metod har dock inte tidigare beskrivits eller utvärderats.

### Syfte

Syftet med studien var att standardisera en andningsgymnastikmetod, där barnet gungas på en boll, utvärdera om den kan förbättra blodgastrycken hos barn med hypoxemi och att jämföra resultaten med s.k. bankning över barnets bröstorg.

### Material och Metod

En behandlingseffekt bestämdes vara en ökning i syrgastryck på minst 1,0 kPa från före till efter behandling. En power-analys visade att 13 barn behövde inkluderas. Barnen hade en medianålder av 5,5 månader (range 0,2 – 53,0 månader). De behandlades vid två separata tillfällen med minst fyra timmars mellanrum. Vid en behandling gungades barnet på en stor boll med huvudet upp och kroppen vinklad c:a 30° mot golvet i fyra olika lägen under 12 minuter. Vid den andra behandlingen ”bankades” barnets bröstorg i fyra olika lägen med kroppen i planläge under 12 minuter. Tio minuter efter varje behandling utfördes 10 thoraxkompressioner då barnet andades ut. Transkutana blodgastryck, syrgasmättnad, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, känslomässiga reaktioner, samt pipande andning/hosta noterades före och efter varje behandling.

### Resultat

Ingen av behandlingarna förbättrade blodgastrycken. Barnen accepterade båda behandlingarna bra. Ytterligare studier behövs för att försöka visa de positiva effekter, som föräldrar och vårdpersonal upplever att bollbehandlingen ger.

**Tillägg**

De använda ordinalskalorna avseende vakenhet, ansiktsuttryck, kroppsrörelser, gråt och pipande andning/hosta är inte reliabilitetstestade. Syftet med den nu pågående studien, *Reliability of scales aimed to assess wakefulness and emotional reactions in infants and children who cannot actively cooperate*, är att genomföra detta.

**Material och Metod**

Tjugoen barn i åldrarna 0-2 år har videofilmats under c:a en minut vardera. Barnen representerar de olika graderna i ovanstående skalor (19 olika skalsteg). Filmerna granskas av 10 barnsjukgymnaster vid två separata tillfällen med minst två veckors mellanrum. Ordningen av filmerna har lottats vid båda visningstillfällena. Inter- och intrareliabilitet av skalorna kommer att testas. Resultaten kommer att läggas till den ursprungliga studien.

**Betydelse**

Det är viktigt att utvärdera använda behandlingsmetoder, för att ta reda på om syftet med respektive behandling kan uppnås. Det är då också viktigt att reliabilitetstesta använda utvärderingsinstrument.

**Living with diabetes during transition to adult life. Relationships, support of self-management, diabetes control and diabetes care****Huvudman**

Carina Sparud-Lundin  
*carina.s-lundin@fhs.gu.se*

**Medsökande**

Ella Danielsson  
Gun Forsander\*  
Ing-Britt Örn

*\*Handledare*

**Finansiärer**

Vårdalainstitutet

**Abstract**

The overall aim of the thesis was to illuminate main concerns related to the transition of adolescents/ emerging adults with Type 1 diabetes to adult life and diabetes care and to gain a deeper understanding of how care providers, patients and their parents handle this situation.

In paper I and II, participant observations of visits to physicians, nurses and group sessions (n=51) were conducted in two paediatric (PDC) and two adult (ADC) diabetes clinics as well as interviews with care providers (n=10). Focus was to explore the care culture in the settings and its implications for care of and how care providers handle the transition in relation to adolescent needs.

In paper III, 104 emerging adults were followed (18-24 years) through record audit in order to explore glycemetic control and its relation to diabetes care utilization.

In paper IV, interviews with young adults (n=13) and parents (n=13) were conducted to explore the meaning of interactions with and support of self-management from parents and other significant others. Internet communication between youths with diabetes was also included in the analysis.

Qualitative studies (I, II, IV) were analyzed with using a constant comparative method. In paper III, parametric and non-parametric statistical methods were used and a generalized linear mixed model was used for the longitudinal data analyses.

This thesis shows that differing care culture in paediatric and adult diabetes care has implications for care providers, emerging adults and their parents' experiences of caring relationships, and diabetes care. While youths are receiving multidimensional support in paediatric care, they become less visible after transition to adult care due to differences in structural and organisational conditions and strategies. The frequency of visits declined from time in PDC to ADC and females visited ADC more than males. The glycemetic control was poor during the whole study period where both males and females exceeded the recommended level. HbA1c levels decreased significantly over time for females but not for males. Findings indicate that more visits in ADC are associated with worse glycemetic control. The preparation phase and the transition process were facilitated in the clinic with special transition strategies where logistic problems such as lost referral letters could be prevented. Mutual understanding between care providers can be created in professional meetings which also enables integration of care. The transition to adult life for emerging adults with diabetes was found to be characterized by a relational and reflective process involving reconstruction of supportive relationships with care providers and significant others and a re-consideration of the self. This interactional process implies that an ongoing redefinition of relationships and identity occurs during the transition.



In conclusion, the findings reveal that individual trust is hindered by an unsettled relationship to the new care provider and institutional trust by declining accessibility and less continuous care. Interventions at an organizational as well as individual level are required in order to meet the needs of emerging adults with diabetes in a life phase characterized by changing conditions. Patterns of diabetes care utilization are important to take into account and more forums for professional meetings might enable integration of paediatric and adult diabetes care.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Sparud Lundin, C.** Danielson, E & Öhrn, I (2007). Handling the transition of adolescents with diabetes: participant observations and interviews with care providers in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. *Journal of Integrated Care* 7 (15), 1-10.

### Mängd av aktiva muskelfibrer i de motoriska muskeleneheterna hos barn och vuxna vid upprepad icke-invasiv beräkning från hudytan

*Innervation ratio and depth of the motor units of the normal child and young adult*

#### Huvudman

Jan-Erik Malmström

jan-erik.malmstrom@vgregion.se

#### Medsökande

Lars Lindström

#### Finansiärer

Göteborgs Läkaresällskap

#### Sammanfattning

Projektet utgör en fortsättning av ett arbete med att beskriva fysiologiska och morfologiska storheter i normala muskler från barn som vuxna från den enkelt uppfångade s.k. hud EMG signalen, som sedan decennier pågått i ett samarbete mellan pediatrika institutionen vid GU och Chalmers Tekniska Högskola, till stor del tidigare stött av större EU-bidrag.

Under 2007-08 koncentreras arbetet till en beskrivning av mängden aktiva muskelfibrer i människans motoriska muskelenheter, utbredningen av neuromuskulära förbindelser i dessa, fördröjningen i den mycket fintrådiga neuron som inne i muskeln försörjer muskelfibrerna, samt position och tillväxt av dessa motoriska muskel enheter i den normalt tillväxande muskeln hos barn. Samtliga dessa strukturer har aldrig tidigare kunnat beräknas direkt från hudytan under spontana muskelrörelser, och oftast ej heller med pato-anatomisk teknik eller i muskelbiopsi.

Nya möjligheter öppnar sig för upprepad och icke plågsam undersökning av storleken av dessa strukturer när grunddata bestämts, särskilt vid muskeldystrofi eller reaktiv s.k. neuropathi hos människa, orsakad av ärftliga eller kroniska sjukdomar, som diabetes eller reumatism.

### Huvudman

Klas Blomgren  
klas.blomgren@neuro.gu.se

### Medsökande

Thomas Björk-Eriksson  
Malin Johnson  
Rita Grandér  
Marie Kalm  
Niklas Karlsson  
Georg Kuhn  
Birgitta Lannering  
Kazuhiro Osato  
Marcela Pekna  
Milos Pekny  
Magnus Sabel  
Yoshiaki Sato  
Changlian Zhu

### Finansiärer

ALF  
Barncancerfonden  
Frimurare barnhusfonden  
JK-fonden  
Vetenskapsrådet  
Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

## Skada och läkning i den växande hjärnan

- effekter av strålning, farmaka eller ischemi på stamceller och kognition

### *Injury and repair in the developing brain*

- effects of irradiation, pharmacotherapy or ischemia on stem cells and cognition

### Sammanfattning

Vi karakteriserar skade- och läkningsmekanismerna i hjärnan efter joniserande strålning, cytostatika och/eller ischemi vid olika åldrar, med särskilt fokus på den omogna, växande hjärnan. Projektet syftar till att utveckla skyddande behandling och strategier för att stimulera läkning efter skador, men även till att finna skademarkörer som kan följas under behandling.

Vår forskning visar att den omogna och den vuxna hjärnan reagerar mycket olika när de skadas, så prevention och behandling måste anpassas efter hjärnans mognadsgrad. Strålning skadar företrädesvis stamceller och progenitorer i hjärnan, och bevisen för ett samband mellan nybildning av nervceller (neurogenes) och kognitiva funktioner växer sig allt starkare. Strålning av den omogna hjärnan gör den även känsligare för ischemi i vuxen ålder. Vi har gjort alarmerande fynd som visar att måttlig exponering av den omogna hjärnan för narkosmedel (isofluran) ger upphov till en långvarig reduktion av neurogenes med påföljande inlärningsproblem i vuxen ålder.

Apoptosis-Inducing Factor (AIF) har identifierats som avgörande för celldöd såväl efter strålning som efter ischemi, både i omogen och i vuxen hjärna. Kunskapen om hur AIF verkar är begränsad, men vi har identifierat bindning till cyklofilin A som ett viktigt steg, vilket öppnar möjligheter för utveckling av en AIF-inhibitor. Akut cerebral ischemi, i vuxen och omogen hjärna, kan behandlas med kväve-monoxid (NO) i terapeutiska doser.

### Summary

We characterize mechanisms of injury and repair in the brain after ionizing radiation, chemotherapy and/or ischemia at different stages of development, with special focus on the immature brain. The aim is to develop protective treatment and strategies to facilitate repair after injury, but also to identify injury markers that can be followed during therapy.

Our work has demonstrated that the immature and the adult brain respond very differently to injury, so treatment and prevention need to be adjusted accordingly. Irradiation affects predominantly stem cells and progenitors in the brain, and there is increasing evidence for connections between neurogenesis and cognitive functions. Irradiation of the immature brain also renders it more susceptible to ischemic insults during adulthood. Unexpectedly, we have found that moderate exposure to a common anesthetic, isoflurane, produced a long-lasting reduction of neurogenesis and subsequent problems with memory and learning during adulthood.

Apoptosis-Inducing Factor (AIF) is crucial for cell death after both irradiation and ischemia in the immature as well as the adult brain. How AIF works is still a mystery, but we have identified cyclophilin

A as an important binding partner, thereby opening possibilities for development of an AIF inhibitor. Acute treatment of cerebral ischemia, in the adult and immature brain, can be treated with therapeutic doses of nitrous oxide (NO).

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Zhu C, Wang X, Deinum J, Huang Z, Gao J, Modjtahedi N, Neagu M, Nilsson M, Eriksson PS, Hagberg H, Luban J, Kroemer G and **Blomgren K** (2007) Cyclophilin A participates in nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neurons after cerebral hypoxia-ischemia. *J Exp Med.* 204(8):1741-8.

Zhu C, Xu F, Fukuda A, Wang X, Fukuda H, Korhonen L, Hagberg H, Lannering B, Nilsson M, Eriksson P, Northington F, Björk-Eriksson T, Lindholm D and **Blomgren K** (2007) XIAP Reduces Oxidative Stress after Cerebral Irradiation or Hypoxia-Ischemia through Up-Regulation of Mitochondrial Antioxidants. *Eur. J. Neurosci.* 26:3402-10.

Kairisalo M, Korhonen L, **Blomgren K**, Lindholm D (2007) X-linked inhibitor of apoptosis protein increases mitochondrial antioxidants through NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 364:138-44.

Romanko M, Zhu C, Bahr B, **Blomgren K** and Levison S (2007) Death Effector Activation in The Subventricular Zone Subsequent to Perinatal Hypoxia/Ischemia. *J Neurochem.* 103:1121-31.

Qiu L, Zhu C, Wang X, Xu F, Eriksson P, Nilsson M, Cooper-Kuhn C, Kuhn G and **Blomgren K** (2007) Less neurogenesis and inflammation in the immature than in the juvenile brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27:785-94. Epub 2006 Aug 16.

Northington F, Zelaya M, O’Riordan D, **Blomgren K**, Flock D, Hagberg H, Ferriero D and Martin L (2007) Failure to complete apoptosis following neonatal hypoxia-ischemia manifests as “continuum” phenotype of cell death and occurs with multiple manifestations of mitochondrial dysfunction in rodent forebrain. *Neuroscience.* 149:822-33.

Oltean M, Pullerits R, Zhu C, **Blomgren K**, Hallberg EC and Olausson M (2007) Donor pretreatment with FK506 reduces reperfusion injury and accelerates intestinal graft recovery in rats. *Surgery.* 141:667-77.

Zhu C, Wang X, Qiu L, Huang Z, Xu F, Vahsen N, Nilsson M, Eriksson P, Hagberg H, Culmsee C, Plesnila N, Kroemer G and **Blomgren K** (2007) Apoptosis-inducing factor is a major contributor to neuronal death induced by neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death Differ.* 14:775-84. Epub 2006 Oct 13.

Payton K, Sheldon A, Mack D, Zhu C, **Blomgren K**, Ferriero D and Northington F (2007) Antioxidant status alters levels of FLIP ([Fas associated death domain like IL-1B- converting enzyme] - inhibitory protein) following neonatal hypoxia-ischemia. *Dev. Neurosci.* 29(4-5):403-11.

Zhu C, Wang X and **Blomgren K** (2007) Cerebral Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats or Mice – A Model of Perinatal Brain Injury. In: *Animal Models of Acute Neurological Injuries.* Editor: Jun Chen. Humana Press Inc.

**Blomgren K** and Kroemer G (2007) Mitochondrial cell death control in familial Parkinson’s disease. *PLoS Biology.* Jul 17:5(7).

**Blomgren K**, Leist M and Groc L (2007) Pathological apoptosis in the developing brain. *Apoptosis.* 12:993-1010.

**Blomgren K** (2007) Injury to the developing brain - consequences of programmed cell death and loss of stem cells. Proceedings from “The Infant – Attachment, Neurobiology and Genes - A Challenge for Therapy, Counseling and Parenting”, Munich, December 2-3, 2006.

# Barns immunologiska sjukdomar: primära immundefekter och reumatiska sjukdomar

## *Pediatric immunologic diseases: primary immunodeficiencies and rheumatic diseases*

### Huvudman

Anders Fasth

*anders.fasth@pediat.gu.se*

### Medsökande

Boel Andersson Gäre

Stefan Berg

Lennart Bertilsson

Vanda Friman

Louise Laurell

Karin Mellgren

Sólveig Óskarsdóttir

Johan Richter

Eva Sandstedt

### Finansiärer

ALF

## Sammanfattning

Vi bedriver klinisk forskning inom pediatrik immunologi - JIA och medfödda immunbrister. Grupperna är små, sjukdomarna kroniska, kan ge stora funktionshinder och är i vissa fall dödliga. Syftet är att förhindra funktionsnedsättning, annan skada och ge barnen möjlighet att som vuxna delta fullt i samhället. Epidemiologisk forskning ger för JIA och 22q11-deletionssyndromet kunskap om frekvens, klinik och prognos, vårdbehov, resultat av intervention. För JIA ger de under lång tid följda populationsbaserade materialet möjlighet till fortsatt forskning kring reumatikers överdödlighet i hjärtkärlsjukdom och diabetes. Bildframställning med ultraljud av barn med JIA är sparsamt studerat. Modern apparatur ger möjlighet att visualisera inflammation. Ultraljud har potential att ersätta dyr och tidskrävande MR, vanlig röntgen vid punktion av leder och kan användas bed-side. Sjukgymnastik vid JIA värderas i ett patientperspektiv.

Autoinflammatoriska sjukdomar är en ny patientgrupp som studeras. Studierna ger en ny kunskap om inflammation och defekter i det medfödda immunsystemet. För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik och etiologi. En forskning som har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. Genterapi vid osteopetros kombinerar avancerad basal forskning med långsiktig planering för klinisk tillämpning inte bara för denna lilla grupp, men också för större patientgrupper.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Brinkman DMC, de Kler IM, ten Cate R, van Rossum MAJ, Bekkering WP, **Fasth A**, van Tol MJD, Kuis W, Wulfraat NM, Vossen JM. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A prospective study *Arthritis Rheum.* 2007;56:2410-21.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson MI, Apaz M-T, Baildam E, **Fasth A**, et al. A randomized, placebo controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-106.

Johansson M, de Vries TJ, Schoenmaker T, Ehinger M, **Fasth A**, Karlsson S, Everts V, Richter J. Hematopoietic stem cell targeted neonatal gene therapy cures oc/oc mice from lethally progressive osteopetrosis. *Blood.* 2007;109:5178-85.

Klingberg G, Lingstrom P, Oskarsdottir S, Friman V, Bohman E, Carlen A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:497-504.

Berntson L, Wernroth L, **Fasth A**, Aalto K, Herlin T, Nordal, E, Rygg M, Zak M for the Nordic Paediatric Rheumatology Study Group Assessment of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). The Number and the Size of Joints Matters. *J Rheumatol*, 2007;34:2106-11.

Khalid Y, Mellgren K, **Fasth A**, Lindblad A, Gustafsson P. Inertgasutsköljning möjliggör tidig diagnos av obliterativ bronkiolit efter allogen stamcellstransplantation, *Läkartidningen* 2007;104:3373-6.

**Fasth A**, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*, 2007;96:1474-78.

# Chemotherapeutic drug treatment in childhood malignancy

*The importance of intracellular drug concentrations measured by confocal Raman spectroscopy for treatment efficacy and side effects. Study on treatment-induced B-lymphocyte dysfunction*

### Huvudman

Lotta Mellander  
lotta.mellander@vgregion.se

### Medsökande

Jonas Abrahamsson  
Katarina Abrahamsson  
Torben Ek  
Mats Josefsson  
Mirka Pinkava  
Johan Engelbrektsson

### Finansiärer

ALF

## Sammanfattning

Vi har under året visat att hämningen av immunförsvaret, framförallt mätt som förmågan att svara på vaccination, efter avslutad behandling för akut lymfatisk leukemi (ALL), är mycket kraftigare för barn med högrisk ALL. Detta beror sannolikt på att dessa får en mer intensiv behandling. Genom att använda multivariata statistiska metoder kunde vi också visa att även mindre skillnader i behandlingsintensitet resulterade i påtagliga skillnader i immunsystemet. Dessutom kunde vi visa ett negativt samband mellan vaccinations svar och nivåer av NK celler och B1 lymfocyter. Detta antyder att intensiv terapi mer påverkar det adaptiva immunsvaret resulterande i en övervikt för det ospecifika. Trots detta har barn med solida tumörer, som också får intensiv terapi, i stort sett normalt vaccinationssvar redan en månad efter avslutad terapi. Detta kan bero på att barn med leukemi redan vid insjuknandet har ett nedsatt immunförsvaret eller att man vid solida tumörer tillåter längre återhämningsperioder emellan behandlingarna.

Nya studier, som syftar till att identifiera de cellulära orsakerna bakom skillnaderna i immunsuppression planeras och vi kommer också att studera vaccinationssvaret under pågående behandling genom att vaccinera barn mot influensa och mäta immunsvaret.

Ytterligare en studie, där vi tänker se om barn med högrisk leukemi kan få ett adekvat immunsvaret efter administration av flera vaccinationer planeras. För att få tillräckligt patientunderlag görs denna på nationell bas. Dessa resultat har fått stor genomslagskraft internationellt och internationella barncancergrupper inkorporerar nu våra resultat vid planering av nya behandlingsprotokoll.

I det projekt som syftar till att med Raman spektroskopi kvantifiera cytotatika i levande celler har vi under året lyckats identifiera såväl doxorubicin som cytarabine. Mätningar pågår för att närmare bestämma hur substanserna distribuerar sig inne i cellerna och för att se hur dessa interagerar med DNA. Två manuskript är under utarbetande.

Slutligen har vi under året startat en omfattande studie där vi samlar in prover för att kartlägga hur förändring av chimärism (andelen hematopoietiska celler med donator respektive mottagar ursprung) i skedet efter stamcellstransplantation påverkar risken för rejektion eller återfall av leukemi. Chimärismen mäts separat i fyra olika cellpopulationer (T, B, NK och myeloida celler). Vid ökande andel recipient celler görs immunologisk intervention i syfte att minska risken för återfall/rejektion.

# Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn

## *Early detection of imminent relapse and graft rejection following stem cell transplantation in children*

### Huvudman

Jonas Abrahamsson  
jonas.abrahamsson@vgr-  
gion.se

### Medsökande

Anders Fasth  
Britta Holmström  
Jerker Isacson  
Karin Mellgren  
Torbjörn Olausson  
Eric Ronge

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Sammanfattning

Allogen stamcellstransplantation (SCT) används vid behandling av vissa särskilt terapieresistenta former av barnleukemi där konventionell behandling med kemoterapi har dålig prognos och vid immundefekter eller medfödda hematologiska sjukdomar. Vid SCT strävar man efter att helt ersätta mottagarens blodbildande system med donatorceller. Detta skapar ett nytt immunsystem härlett från donatorn som kan angripa leukemicellerna eller ersätta dåligt fungerande celler vid immunologiska eller hematologiska sjukdomar.

Efter SCT ser man ibland, med hjälp av sk chimerismanalys (CA), hur andelen donatorceller successivt sjunker i blodet hos patienten som istället får en ökande andel ”egna” celler. Detta kallas för stigande chimerism och innebär att donatormärgens funktion sviktar med en mycket kraftigt ökad risk för återfall eller rejektion.

Genom immunintervention, där man minskar på den immunhämmande behandling som alla transplanterade patienter får och/eller tillför nya lymfocyter från donatorn kan man i vissa fall stoppa denna stigande chimerism. Detta innebär att man vid maligna sjukdomar minskar risken för återfall och vid benigna risken för rejektion av transplantatet. Då tiden från det att man ser stigande chimerism till dess ett manifest recidiv eller rejektion uppträder är kort, är det av stor betydelse att tidigt kunna upptäcka stigande chimerism och snabbt behandla med immunterapi.

Många frågor återstår 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 icke-maligna sjukdomar. Likaså vet man inte, även om det är uppenbart att det är viktigt att snabbt upptäcka stigande chimerism, hur tätt man behöver utföra analysen. Vi planerar därför att på alla barn som genomgår SCT vid vår klinik genomföra täta analyser av chimerismen på fyra av de teoretiskt mest intressanta typerna av vita blodkroppar (T-lymfocyter, B-lymfocyter, NK-celler och myeloiska celler). Resultatet av analysen kommer att korreleras med kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Om stigande chimerism upptäcks kommer immunologisk intervention enligt ett definierat behandlingsprotokoll att ske och effekten av interventionen följas med täta chimerismanalyser.



## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

**Abrahamsson J**, Clausen N, Gustafsson G, Hovi L, Jonmundsson G, Zeller B, Forestier E, Heldrup J, Hasle H; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007 Jan;136(2):229-36.

Hasle H, **Abrahamsson J**, Arola M, Karow A, O'Marcaigh A, Reinhardt D, Webb D, van Wering E, Zeller B, Zwaan CM, Vyas P. Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia.* 2007 Dec 6. [Epub ahead of print].

Mellgren K, Nilsson C, Fath A, **Abrahamsson J**, Winiarski J, Ringdén O, Hassan M. Safe administration of oral BU twice daily during conditioning for stem cell transplantation in a paediatric population: a comparative study between the standard 4-dose and a 2-dose regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Apr;41(7):621-5. Epub 2007 Dec 17.

**Huvudman**

Stefan Berg  
stefan.berg@vgregion.se

**Medsökande**

Anders Fasth  
Vanda Friman  
Eric Ronge  
Rebecca Rupröder  
Per Wekell

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland

**Sammanfattning****Bakgrund**

Autoinflammatoriska sjukdomar är ett relativt nytt samlingsnamn på en grupp av sjukdomar som alla karakteriseras av återkommande attacker av generaliserad inflammation (autoinflammation) där ingen infektiös eller autoimmun orsak kan identifieras. Dessa tillstånd har tidigare benämnts periodiska febrar. Vanliga symtom är feber, artralgi/artriter, hudutslag under attacker, kraftig inflammatorisk inflammation och ofta start tidigt i livet. Patienterna är ofta symptomfria mellan attackerna. Autoinflammatoriska sjukdomar kan indelas efter ärftlighet. Familjär Medelhavsfeber (FMF) och Hyper-IgD syndrom (HIDS) är autosomt recessiva sjukdomar. Till de autosomt dominanta räknas TNF-receptor associerad periodiskt syndrom (TRAPS), Muckle-Wells syndrom (MWS), Familjär köldurticaria (FCU) och Chronic Infantile Neurological and Cutaneous Articular syndrome (CINCA). Uppskattningvis finns ingen känd mutation hos  $\frac{3}{4}$  av patienter med autoinflammatorisk sjukdom. Av dessa är Periodisk Feber Aftös stomatit, Pharyngit och Adenit (PFAPA) troligen det vanligaste tillståndet. Fortfarande kan dock en stor andel av patienter med periodisk feber ej klassificeras till någon av de kända specifika sjukdomarna. Autoinflammatorisk sjukdomar är viktiga att studera av flera skäl. Med en stor invandring från Östra Medelhavsområdet har FMF kommit att få en allt större betydelse. Sjukdomen är behandlingsbar och utan behandling utvecklar en betydande andel av patienterna amyloidos och njurinsufficiens. Ökad kunskap om mekanismer för inflammation hos de ärftliga autoinflammatoriska sjukdomarna öppnar dörren till terapi. För många barn med autoinflammatorisk sjukdom innebär sjukdomen försämrad livskvalitet med feber, sjukdomskänsla och smärta. För en lite grupp innebär sjukdomen komplikationer i form av amyloidos, njurinsufficiens och för tidig död. Sjukdomsepisoderna får också stora sociala konsekvenser såväl för barnet som dess föräldrar.

**Syfte**

Beskriva incidens och prevalens av autoinflammatoriska sjukdomar är mycket knapphändig. Vi avser att beskriva den kliniska bilden inklusive inflammatoriska parametrar, ärftlighetsgång och förlopp.

**Preliminära resultat**

Etthundrafemtio två patienter har undersökts avseende autoinflammatorisk sjukdom. Familjär medelhavsfeber (FMF) var den enskilt största sjukdomen med 68 patienter. Ingen av patienterna med FMF har etniskt ursprung från Sverige. Av de med klinisk diagnos FMF, så har mutationsanalys gjorts på 53. Av dessa var 23 (43%) homozygota för mutation i MEFV genen. Åtta (15%) var heterozygota. Ingen mutation påträffades i 22 fall (42%).

Den näst vanligaste sjukdomen var PFAPA med 30 fall. Detta är en rent klinisk diagnos och någon känd mutation finns ej. Av dessa har 10 tonsil-

lektomerats på indikationen PFAPA. Alla har förbättrats och 8 (10%) har blivit helt symptomfria. Ett familj med CINCA/FCU har identifierats. Ett familj med MWS/FCU utreds. En familj (fyra personer) med misstänkt TRAPS undersöks. Totalt har mutationsanalys gjorts på 24 patienter med symtom som skulle kunna stämma med HIDS men alla mutationsanalyser har varit negativa. En stor grupp är autoinflammatorisk sjukdom som varken kliniskt eller ”genetiskt” kan klassificerats till en känd sjukdomsgrupp. Fyrtiosju fall av detta har identifierats.

### **Betydelse**

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

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Persson E, **Berg S**, Bergseng H, Bergh K, Valsö-Lyng R, Trollfors B. Antimicrobial susceptibility of invasive group B streptococcal isolates from south-west Sweden 1988-2001. *Scand J Infect Dis.* 2007 Oct 4:1-6. [Epub ahead of print].

Backhaus E, **Berg S**, Trollfors B, Andersson R, Persson E, Claesson BE, Larsson P, Ek E, Jonsson L, Rådberg G, Johansson S, Ripa T, Karlsson D, Andersson K. Antimicrobial susceptibility of invasive pneumococcal isolates from a region in south-west Sweden 1998-2001. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):19-27.

### **Bokkapitel**

**Berg S**, Åhlin A. 16 Autoinflammatoriska sjukdomar inklusive periodiska febrar. In Hagelberg S, Fasth A, Andersson Gäre B, Enman Y (eds) *Barnreumatologi*, Studentlitteratur, Lund 2007.

**Berg S**, Fasth A. Autoinflammatory diseases. In Rezaei, Agahamohammadi, Notarangelo (eds); *Primary Immunodeficiency Disorders*, Research Signpost, 2007.

# Utvärdering av immunförsvar, endokrina funktioner och munhälsa som led i vårdprogram för personer med 22q11-deletionssyndrom – samarbetsprojekt mellan specialistteam och habilitering

### Huvudman

Sólveig Óskarsdóttir  
solveig.oskarsdottir@vgregion.se

### Medsökande

Gunnar Braathen  
Jovanna Dahlgren  
Anders Fasth  
Vanda Friman  
Gunilla Klingberg  
Magnus Landgren

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Sammanfattning

22q11-deletionssyndromet (22q11DS) är ett vanligt medfött missbildningsyndrom. Ca 1 av 4000 nyfödda drabbas. Många missbildningar ingår t ex hjärtfel, gomspalt, underutveckling av bräss, bisköldkörtlar och tänder. Symtom är bl a tal- och språksvårigheter, inlärningssvårigheter, beteendevikelser, infektionsproblem och ökad förekomst av karies och autoimmuna sjukdomar. Kunskapen om syndromet är relativt ny. I Västra Götalandsregionen känner vi i dag till runt 75 personer med 22q11DS. Diagnosen har ställts i olika åldrar. Många har hamnat illa i vården på grund av att de tvingas söka hos många specialister, som ofta inte har kunskap om syndromet och saknar nödvändig helhetssyn och därför bara ser de problem som berör den egna specialiteten.

Ett 22q11-specialistteam har funnits i Göteborg sedan 1997. Patienterna kräver mycket sjukvård och specialistteamet, sjukhusen i regionen, habiliteringen och öppenvården samarbetar. Trots ökad kunskap om syndromet de senaste åren, är det idag osäkert vad flera av de avvikelser som rapporteras har för betydelse och vilka risker de innebär för framtida sjukdom. Särskilt gäller detta avvikelser i immunförsvaret och bisköldkörtelfunktionen. Kunskap om naturalförloppet av dessa funktioner saknas.

Projektet avser att studera funktionshinder på grund av påverkan på bräss, bisköldkörtlar och munhåla samt tillväxtavvikelse med mål att ge riktlinjer till de inom vården som möter personer med 22q11DS. För att optimera vården av patienterna kommer vi att samordna samarbetet mellan 22q11DS-specialistteamet och habiliteringen med kunskapsöverföring till habiliteringen i syfte att ge habiliteringen ett större ansvarstagande för patienterna.

Studien innefattar:

1. Utredning av immunförsvaret och sambandet mellan immunologiska avvikelser, infektionsproblem och autoimmuna sjukdomar.
2. Bisköldkörtelfunktionen utreds med blodprover och funktionella tester för att undersöka sambandet mellan symptom och eventuella avvikelser i kalkomsättningen.
3. Vidare kommer tillväxtavvikelse och bakomliggande endokrina orsaker att studeras.
4. Den odontologiska utredningen innefattar kliniska undersökningar av munhälsa och salivfaktorer som IgA och bakterier i saliv. Effekter av insatta förebyggande åtgärder efter utredning av tandläkare i specialistteamet kommer också att utvärderas.

Ökad kunskap och förståelse om immunförsvaret, bisköldkörtelfunktion, tillväxt och munhälsa hos personer med 22q11DS ger oss möjlighet att utarbeta adekvata och kostnadseffektiva riktlinjer avseende utredningar, uppföljning och behandling. Evidensbaserad omhändertagande, leder till bättre vård och kan på sikt förhoppningsvis förebygga sekundära skador orsakade av felaktigt eller inget omhändertagande.

Strukturerat samarbete mellan specialistteamet och rehabilitering samt tidiga rehabiliteringsinsatser ger bättre utvecklingsmöjligheter och vård av personer med 22q11DS samt bättre utnyttjande av sjukvården.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Klingberg G, Lingström P, **Óskarsdóttir S**, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Apr;103(4):497-504.

Gunilla Klingberg, **Sólveig Óskarsdóttir**, Peter Lingström, Anette Carlén, Jörgen Norén, Vanda Friman. 22q11DS – ett ovanligt vanligt syndrom. *Tandläkartidningen* årg 99, Nr 7 2007, 54-9.

### HIT-SIOP PNET 4

- en prospektiv randomiserad multicenterstudie av hyperfraktionerad vs konventionell strål-behandling vid Medulloblastom SR hos barn över tre år i Tyskland, UK, Frankrike, Spanien, Italien, Holland, Danmark, Norge och Sverige

#### Huvudman

Birgitta Lannering  
*birgitta.lannering@vgregion.se*

#### Medsökande

Francois Doz, France  
David Ellison, US  
Rolf Kortmann, Germany  
Aurora Navajas, Spain  
Torsten Pietsch, Germany  
Parry Pizer UK  
Roel Reddingius, The Netherlands  
Stefan Rutkowski, Germany  
Alessandro Sandri, Italy

#### Finansiärer

Barncancerfonden

#### Sammanfattning

Europeisk multicenterstudie som under fem år tom utgången av 2006, rekryterat 320 patienter med en speciell form av elakartad hjärntumör (Medulloblastom). Randomisering skedde till en experimentell och en kontrollarm. Samtidigt har tumörmaterial insamlats och analyser pågår avseende biologiska prognostiska markörer. Resultaten avseende överlevnad och resttillstånd ska börja analyseras efter två års uppföljningstid.

#### Vetenskaplig rapport

##### Publicerade originalartiklar

Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, **Lannering B**. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Nov;49(6):835-40.

Zhu C, Xu F, Fukuda A, Wang X, Fukuda H, Korhonen L, Hagberg H, **Lannering B**, Nilsson M, Eriksson PS, Northington FJ, Björk-Eriksson T, Lindholm D, Blomgren K. X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein reduces oxidative stress after cerebral irradiation or hypoxia-ischemia through up-regulation of mitochondrial antioxidants. *Eur J Neurosci*. 2007 Dec;26(12):3402-10.

# Upplevelser av syskon till barn med cancer

## *Experience of siblings of children treated for cancer*

### Huvudman

Margaretha Nolbris  
*margaretha.nolbris@vgregion.se*

### Medsökande

Jonas Abrahamsson  
Karin Enskär  
Anna-Lena Hellström  
Lisa Olofsson

### Finansiärer

Sahlgrenska  
Universitetssjukhusets  
stiftelser

## Sammanfattning

I Sverige diagnostiseras ca 300 barn varje år i cancersjukdom. Denna nya situation påverkar alla familjemedlemmarna, även vardagen och då också syskonen. Syftet i denna studie var att få en förståelse för vardagsupplevelsen av att vara ett syskon när en bror eller syster får eller har avslutat behandling för en cancerdiagnos.

Fenomenologisk hermeneutisk metod användes enligt Lindseth och Norberg, som strävar att klargöra den väsentliga meningen av levd upplevelse och innebörd av livsfenomen genom att förstå/belysa/beskriva människors levda upplevelse genom att tolka intervjuans utskrivna text. Syskonen rekryterades från Barncancercentrum vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus Göteborg. Inklusionkriterier: ha fyllt 10 år, sex månader från diagnos med hjärntumör/leukemi. Forskningsetisk kommitté Göteborgs universitet godkände studien.

Tio syskon (fyra pojkar/män och sex flickor/kvinnor) deltog mellan 10-36 år, 4,6 år efter insjuknandet. Två syskon avböjde av personliga skäl. Analysen utfördes i tre steg: naiv tolkning, strukturanalys och kritisk tolkning. Resultatet blev med nio subteman som bildade tre teman och ett huvudtema: Medvetenheten om att syskonskapet är en speciell relation när en bror eller syster får en cancerdiagnos. Syskons egna berättelser i dagliga livet. Förhållandet/interaktionen/kommunikationen mellan syskon är viktigt, när en bror/syster får en cancersjukdom. Banden mellan syskonen hade blivit starkare, närmre och tydligare. Vardagen hade förändrats till ett nytt vardagsliv, inkluderat äldre syskonen som inte bodde hemma. Syskonen tog ansvar och försvarade brodern/systemen utanför familjens hem. De försökte alltid se till de sjuka barnens behov och kände dåligt samvete när de inte gjordes. Stunder fanns med perioder av glädje mellan syskonen men också en medvetenhet av plötsliga förändringar. Att se sin bror/syster och känna ovisshet om deras framtid var jobbigt.

## Summary

In Sweden are approximately 300 children diagnosed with some sort of cancer diseases every year. This new situation influences the whole family with changes in the pattern of live and also for the healthy siblings. To gain new understanding from the sibling's narratives about their lived experience when their brother or sister is on or off treatment of cancer.

Siblings to children who are or had been patients at the Oncology Unit at Queen Silvia Children's Hospital in Göteborg were invited to participate in the interview study. Ten siblings, age 10-36, were included. The mean age was 18.6, and numbers of years after diagnose 0.8 - 4.6, mean 1.6.

All interviews were tape-recorded and transcribed verbatim.

A phenomenological-hermeneutic method was used to interpreting the text. The Ethic committee of Gothenburg University in Sweden approved the project. Totally, in the analysis 27 sub-themes arose belonging to the themes; role, bond and relation. The role could be as a parent, nurse or mixed mother - sister, bond and relation meant to live in the same family and have the sibling as a very close friend with higher values than a friend. Depending on the age of the sibling, kind of diagnosis together if the treatment was completed or if the tumor was inoperable, affected the sibling's situation.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Nolbris, M.**, Enskär, K., Hellström, A-L. (2007). Experience of siblings of children treated for cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 11, 106–12.



**Studies of cerebral blood flow and cerebrospinal fluid in childhood acute lymphoblastic leukemia****Huvudman**

Gustaf Österlundh  
gustaf.osterlundh@pediat.  
gu.se

**Medsökande**

Ingemar Kjellmer  
Birgitta Lannering  
Ildikó Márky\*  
Ulf A Nilsson  
Kerstin Palmerus  
Lars Rosengren  
Rune Sixt  
Paul Uvebrant

\* *Handledare*

**Finansiärer**

Barncancerfonden

**Summary**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy and more than 80% of the patients are cured today. Treatment might cause side effects and central nervous system (CNS) irradiation has been replaced by systemic high-dose methotrexate (MTX) and intrathecal (IT) MTX due to the risk of late effects. However, treatment without CNS irradiation is also neurotoxic and might cause brain damage.

Three patients developed subacute neurotoxicity, one after IT MTX and two after HDMTX including IT MTX. All showed impaired regional cerebral blood flow (rCBF) when examined by single photon emission computed tomography (SPECT). The patients improved within a few days during treatment with the Ca<sup>2+</sup>-channel blocker nimodipine and all recovered completely. Another three patients, without neurological symptoms, were examined at different phases of ALL treatment and all had disturbances in rCBF. The heterogeneous cerebral hypoperfusion was however less pronounced than in the patients with symptoms.

Twenty-five patients were examined during remission induction with prednisolone, doxorubicin, vincristine and IT MTX. Sixteen of these patients were first examined before start of treatment and nine during the first week. None had any neurologic symptoms but rCBF had deteriorated in all patients when re-examined after four weeks. The nine patients examined during the first week had heterogeneous cerebral hypoperfusion already at the first examination but to a lesser degree than at four weeks when the two groups showed similar results. Fourteen of the twenty-five patients were re-examined seven years later, i.e. five years after cessation of treatment. Eleven had normalized rCBF, one had improved, one was unchanged and the last one had sequelae after a stroke.

Impact on CNS can also be studied by analyzing neurochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid (CSF). Samples were collected before start of treatment, at day 8, at day 15 and at day 29. The levels of three brain specific proteins increased during remission induction indicating damage to neurons and glia cells. Neuron-specific enolase (NSE), a marker of neurons, reached the highest level at day 8. Glia fibrillary acidic protein (GFAP), a marker of astrocytes, and the light subunit of neurofilament protein (NFp), a marker of axons, reached the highest level at day 29. Analyses of ascorbyl radical (AsR) as a marker of oxidative stress were not conclusive.

# Förbättrad detektion och behandling av hjärtsjukdom hos barn

## *Improved detection and treatment of heart disease in children*

### Huvudman

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

### Medsökande

Håkan Berggren  
Ewa-Lena Bratt  
Annica Dahlström  
Britt-Marie Ekman-Joelsson  
Thomas Gilljam  
Cecilia Falkenberg  
Peter Friberg  
Stefan Hallhagen  
Mats Mellander  
Boris Nilsson  
Krister Nilsson  
Jan Sunnegård  
Björn Söderberg  
Anne de-Wahl Granelli  
Cecilia Wallentin Guron  
Kerstin Åmark

### Finansiärer

ALF m. fl.

## Research programme

The research at the unit of Paediatric Cardiology and Cardiothoracic surgery at Queen Silvia Children's hospital spans over many wide fields, but all of them relate to heart disease, congenital and acquired, which manifests itself during childhood and teenage years. It is most appropriate to look at challenges and objectives field by field, and they have therefore been divided into early diagnosis of heart disease, peri-operative management and surgical technique, interventional cardiology, heart muscle disorders, arrhythmia management and late physical, developmental and psycho-social consequences of cardiac surgery.

### Early diagnosis of congenital heart disease

#### Background

About 1-2 per 1000 live-born children have a duct-dependent critical congenital heart lesion with transposition. An appreciable proportion of these babies with critical heart disease are not detected by routine neonatal physical examination as currently performed. With the increasing trend towards early discharge of babies born after uncomplicated deliveries, this has led to a situation where an increasing proportion of newborn babies are being discharged home with unrecognised serious congenital heart disease. In our referral region (roughly 4.1 million inhabitants), a retrospective review between 1993 to 2001 has shown a statistically significant rise in the proportion of infants discharged from the newborn nursery with undiagnosed critical congenital heart disease, from 13% in the first three year period to 29% in the last three year period.<sup>1</sup> 10-30% of deaths due to congenital heart disease in the first year are due to unrecognised cases dying in the community, and a circulatory collapse at home can cause serious neurological damage even if the child is resuscitated and survives. With the still continuing shortening of time between delivery and discharge home there is a great need to develop effective screening methods to detect these children before they leave hospital.

### Fetal diagnosis (Mats Mellander and co-workers)

#### Background

One cardiac lesion which may be duct-dependent and is often missed on neonatal examination is coarctation of aortae (CoA), which is a lesion that is easy to correct and has an excellent prognosis if detected in time. In Britain all fetuses have a simple four-chamber view screening at the time of routine pregnancy ultrasound, and this is being introduced in some Swedish regions as well. This usually enables the detection of hypoplastic left heart syndrome (HLHS), which can be confirmed at specialist cardiac fetal ultrasound. Fetal diagnosis of critical congenital heart disease (CCHD) allows for planning of

delivery at a tertiary centre. In transposition of the great arteries, CoA and HLHS prenatal diagnosis has been shown to improve postnatal survival. CoA is difficult to diagnose before birth. Suspicion is raised when there is ventricular disproportion (with a smaller left than right ventricle) but the sensitivity of this is only moderate and the specificity poor, especially after 34 weeks.<sup>2</sup> Aortic arch hypoplasia is best visualized in the three vessel view in which the diameter of the arch can be directly compared to the diameter of the ductal arch. In CoA the narrowest portion of the aortic arch is usually the distal end of the aortic isthmus. Mats Mellander has recently developed Z-scores of the fetal distal isthmic diameter in cooperation with Helena Gardiner and co-workers at Imperial College, London.<sup>3</sup> Progression of fetal heart disease has been shown for left and right ventricular outflow obstruction. Foetal aortic valve stenosis in mid-pregnancy may progress to HLHS. Since the results of postnatal treatment are less favourable for hearts with a univentricular physiology than for hearts allowing a biventricular repair there is a rationale for transcatheter balloon dilatation of fetal aortic valve stenosis, with the objective of preventing progression to HLHS. Preliminary experience of this technique has been reported.<sup>4</sup>

### **Planned studies**

1. The Z-scores should now be tested for use in the prenatal diagnosis of CoA; between 2007-2009 it is anticipated to study 50 consecutive fetuses in collaboration between Queen Silvia Children's Hospital and the Fetal Cardiology Unit at Imperial College Hospital, London. 2. Consecutive foetuses with aortic valve stenosis seen from 2007 to 2009 at The Fetal Cardiology Unit at The Queen Silvia Children's Hospital in Göteborg or the Fetal Cardiology Unit at Imperial College, London are included. Fetal echocardiography is performed according to protocol (see below). Data are analyzed in relation to postnatal outcome, i.e. univentricular palliation or biventricular repair, and to whether prenatal intervention was performed or not. The projected minimal number of fetuses in the study is 50. Further European centers may be invited to participate to reach the necessary numbers. Preliminary discussions are in progress within the Fetal Cardiology Working Group of AEPC for this project.

### **Post-natal screening (Anne de-Wahl Granelli , Ingegerd Östman-Smith and co-workers)**

#### **Background**

Several small studies have explored the use of pulse oximetry for early detection of CCHD but these studies contained too few patients with duct-dependent or cyanotic congenital heart disease (2-10 patients/study) to give any idea about the sensitivity of the screening test, and they all reported cases of children with critical heart disease that were missed on screening. We therefore first embarked on a critical method-evaluation where we compared different types of oximeters on 200 term normal newborns with echocardiographically normal hearts (median age 1.0 day) and 63 infants with critical congenital heart disease (CCHD) (median age 3.5 days).

#### **Key findings**

This study demonstrated that systematic screening for CCHD is feasible using a new generation oximeter, and that combining saturation information from right hand and one foot substantially improved the detection of CCHD. Best sensitivity was obtained by adding one further criterion: saturation of <95% in both hand and foot or a difference of >±3% between hand and foot. These combined criteria gave a sensitivity of 98.4%, specificity of 96.0%, positive predictive value of 88.6% and negative predictive value of 99.5%.<sup>5</sup> Noting that CoA was the most difficult lesion to detect, we then proceeded to evaluate the use of the pulsatility-index, which varies in parallel with pulse volume, and assembled normal values from 10 000 healthy newborns and compared them with children with nine infants with duct-dependent systemic circulation (LHOD-group). All infants in the LHOD-group had either pre- or postductal PPI below the interquartile range and five of nine (56%) were below the 5<sup>th</sup> centile cut-off of 0.70 (p<0.0001, Fisher's exact test). A PPI value <0.70 gave an odds ratio for LHOD of 23.75 (95% CI 6.36-88.74).<sup>6</sup>

#### **Planned studies**

1. We are currently analysing the screening results of systematic pulse oximetry carried out on all new-borns in Västra Götaland between 2004 and 2007, almost 40 000 newborns, and are comparing them with the detection rate prior to discharge from maternity unit of CCHD during the same period from regions not using pulse-oximetry screening, and also collaborating with forensic pathologist to establish how many children died

from undetected CCHD during the same period. Preliminary results from half-time analysis are that physical examination detected 73% of CCHD, but this rose by 14% to an 87% detection rate with pulse oximetry. No child died from undetected CCHD in Västra Götaland during the study period. We detected all children with transposition and with duct-dependent pulmonary circulation. A few children with CoA were still missed, as pulsatility index values was not used in this screening protocol.

2. A further study, also including the obstetric and neonatal unit at Huddinge University Hospital is therefore planned, with an adjustment of the screening protocol and including pulsatility-index in order to try to further improve detection of LHOD. Adding a PPI-value cut-off might potentially increase the total detection rate to 94%. *Long-term objective:* to maximise early detection of critical congenital heart disease.

## **Peri-operative management**

### **Background**

In association with the centralization of paediatric cardiac surgery in Sweden to only two operating centres, the national total surgical 30-day mortality has fallen from 9,5% (1988-1991) to 1,9% (1995-1997).<sup>7</sup> This is a figure that is internationally exceptionally low, comparing with a national average 30-day mortality of 8% in United Kingdom centres,<sup>8</sup> and 7,4% in a German multi-institution survey,<sup>9</sup> and an in-hospital mortality of 2,9% in a US multi-institutional survey.<sup>10</sup> However, particularly with infants with a univentricular palliation, there are considerable issues with late between operative stages mortality<sup>11</sup> and neuro-developmental handicap.<sup>12</sup> Thus we have many research projects directed at reducing morbidity and assessing late problems.

### **Cerebral oxygenation (Håkan Berggren and co-workers)**

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

### **Coagulation studies (Håkan Berggren and co-workers)**

Children born with HLHS require early operation with a prosthetic graft between either right ventricle or aortic arch and a constructed pulmonary artery confluence. Thrombotic occlusion is immediately life-threatening and partial occlusion causes severe desaturation, and such infants therefore receive aspirin therapy as thrombosis prophylaxis. However, so far we have not had good techniques to monitor the effect of aspirin therapy on platelet function.

*Planned project* We plan to use a "Multiplate aggregometer" for assessment of platelet function, first obtaining pre-operative reference values for comparison of post-operative acute effects caused by the cardio-pulmonary bypass procedure as well as the later aspirin therapy.

## **Myocardial protection during cardio-pulmonary bypass (Kerstin Åmark thesis project supervisor Rolf Ekroth, other collaborators Håkan Berggren, Björn Söderberg och Jan Sunnegårdh)**

### **Background**

The cardiac myocytes are subjected to ischaemia, usually during hypothermia, during cardiopulmonary bypass-procedures, and various types of cardioplegia solutions had been assessed in adult patients in order to optimise substrate availability for the myocyte. However there was a lack of information about the infant heart normal metabolism, and the effect of crystalloid versus blood cardioplegia in infant cardiac surgery.

### **Key findings**

1. The myocardial uptake of substrates in children were studied during cardiac catheterization via analysis of arterial and coronary sinus blood for the major fuel metabolites and amino acids. The uptake of all major substrates correlated significantly with the arterial supply. Free fatty acids were the dominant substrate, irrespective of age, growth and saturation. With age, there was an increase in the uptake of lactate ( $r = 0.61$ ,  $p = 0.0004$ ) and a decrease in the uptake of beta-hydroxybutyrate ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.02$ ) also explained by the arterial supply of the substrates.<sup>13</sup>

2. A comparison of blood cardioplegia versus St Thomas' crystalloid cardioplegia was carried out by randomising thirty infants with atrioventricular septal defects to either blood or crystalloid intermittent cold (4 degrees C) cardioplegia. The lactate concentration in coronary sinus blood early after bypass was significantly higher after crystalloid cardioplegia than after blood cardioplegia, with a significant myocardial release of lactate after crystalloid but not after blood cardioplegia. Oxygen extraction (arterial-coronary sinus O<sub>2</sub> content) was higher early after crystalloid cardioplegia. The cardiac index was higher after blood cardioplegia and echocardiographic grading of left ventricular function was also better. This study shows that blood cardioplegia preserves myocardial function better than crystalloid cardioplegia in infant cardiac surgery.<sup>14</sup>

3. A study was undertaken to determine whether the difference in substrate metabolism between blood and crystalloid cardioplegia methods was restricted to lactate, or whether the difference in metabolic derangement was more extensive. This was studied in a prospective randomized study of thirty consecutive infants with complete atrioventricular septal defects. Substrates and amino acids uptake were measured after weaning from bypass. After crystalloid cardioplegia, there was a myocardial uptake of glutamate ( $p = 0.003$ ), leucine ( $p = 0.03$ ), lysine ( $p = 0.003$ ), and beta-hydroxybutyrate ( $p = 0.004$ ), whereas lactate was released ( $p = 0.03$ ). After blood cardioplegia, there was a myocardial uptake of free fatty acids ( $p = 0.01$ ) but no uptake of amino acids and no release of lactate. Thus there are differences in myocardial substrate metabolism between blood cardioplegia and crystalloid cardioplegia, involving carbohydrates and amino acids.<sup>15</sup>

### **Intensive Care Management**

**Department of Paediatric Anaesthesia and Intensive Care, The Queen Silvia Children's Hospital - associate professor Krister Nilsson**

### **Ventilator treatment in children (Research group: Angela Hanson, Sylvia Göthberg, Krister Nilsson in co-operation with professor Göran Hedenstierna, Uppsala)**

Lung complications related to positive pressure ventilator treatment (PPV) and inflammatory reactions to cardiopulmonary bypass are common after cardiac surgery. The objective is to optimise ventilator treatment in children by studies of lung recruitment manoeuvres, PEEP-titration and the influence of PPV on haemodynamics. Experimental studies with CT-control in piglets have been performed as a background for a clinical study in children. In a two-year perspective the results from these studies will be processed and used for the planning of the clinical application. In a longer perspective reduction of pulmonary complications after infant cardiac surgery will have significant impact on morbidity and mortality.

## **NAVA-Neurally adjusted ventilatory assist (Research group: Karl-Erik Edberg, Jan Bengtsson, Sylvia Göthberg in co-operation with Maquet Critical Care)**

NAVA uses the diaphragmatic neuronal activity for ventilator triggering. Animal experimental studies and studies in adults indicated improved ventilator synchrony and lower pressures needed for adequate PPV. We found the same benefits in a pilot study in small children - improved ventilator synchrony, lower pressures and a shorter need for ventilatory support. The two-year objective of the controlled clinical NAVA study is a comparison with conventional pneumatic triggering in small children regarding pulmonary physiology, influence on circulation and clinical outcome measures.

## **Cardiac failure-natriuretic peptides-paediatric cardiac surgery (Research group: Birgitta Romlin, Håkan Wåhlander, Krister Nilsson)**

Natriuretic peptides - ANP and BNP - increases natriuresis and diuresis but also induces peripheral vasodilatation, reduces myocardial hypertrophy and afterload. These effects are similar to drugs used for heart failure. The short time objective is to investigate the role of natriuretic peptides for evaluation of pre- and perioperative cardiac failure and of different pharmacological principles for inotropic support for children with congenital heart malformation focusing on the immediate perioperative period. In an ongoing study the effect of circulatory support with milrinone (vasodilatation and inotropic support) is compared with phentolamine (pure vasodilatation) in relation to post-operative hemodynamics, cardiac output, blood pressure and arterial pressure waveform, peripheral resistance and clinical signs of low-output state. The 10-year period objective is to refine diagnosis and treatment of perioperative heart failure in infants and children.

## **Inhalation of nebulised prostacyclines for pulmonary hypertension (Research group: Kerstin Sandström, Sylvia Göthberg, Håkan Wåhlander)**

The reactive pulmonary circulation of the newborn increases the risk for pulmonary hypertension (PH) resulting in serious circulatory failure and life threatening reversal to foetal circulation. There are multiple causes such as asphyxia/hypoxia, hypoventilation, acidosis complicating treatment of several neonatal complications - meconium aspiration, infection and congenital malformations; diaphragmatic hernia and cardiac. Endothelial dysfunction with defect nitric oxide (NO) release is probably the common pathway also for primary pulmonary hypertension. Continuous inhalation of NO has significantly improved the possibility to treat PH of different origin and especially in the peri- postoperative period after cardiac surgery. The remaining challenge is to find a method for long term pulmonary vasodilation. Inhaled prostacycline offers an alternative that has been efficient in treating PH both in ventilator treated and spontaneously breathing adults and older children. In both these situations equipment - and airway dimensions influences deposition and absorption and thus the dosing. The short time objective is to develop methods for nebulisation and to compare intermittent inhalation of nebulised prostacyclines with continuous inhalation of NO for treatment of pulmonary hypertension in young cardiac patients.

## **Interventional cardiology**

### **Background**

The paediatric cardiology department in Queen Silvia Children's Hospital introduced interventional cardiology to Sweden in November 1991, and has both the largest experience and the longest follow-up of any of the national centres. The department has participated in a multi-centre study of long-term outcome after balloon-dilatation of coarctation of the aorta.<sup>16</sup> Surgical closure of atrial septal defect has a very low mortality, but a particularly high incidence of post-pericardotomy syndrome. For the last 18 years a development towards device closure of atrial defects has occurred, but the current market-leader, the Amplatzer device, still have some significant draw-backs by being both bulky, and exposing the rim of the atrial septal defect to considerable pressure. Thus the development of a more flexible low-profile device was desirable.

## **Development of a new septal occluder for closure of atrial septal defect: (Björn Söderberg, Laszlo Solymar, Michael Larsson, Daniel Thommen, Jérôme Bernhard, Ingegerd Östman-Smith)**

### **Breakthroughs achieved**

Based on an original idea of Laszlo Solymar we have cooperated with a Swiss engineering firm, Carag AB in developing a new low-profile device which can easily be retrieved after placement. This has been extensively tested in short-and long-term studies on pigs at Gothenburg University facility for large animal experiments. After several design-modifications the device (Solysafe) was compared with Amplatzer-device as regards to hemodynamic effects (short-term and up to 24 months). This comparison showed that the Solysafe was associated with lower pulmonary artery pressure than the Amplatzer at all times after implantation, satisfactory endothelialization and absence of thrombo-embolic complications.<sup>17</sup> We have performed an international multi-centre study of atrial septal defect closure with Solysafe in both children and adults.<sup>18</sup> This occluder is now CE-marked and available on the market.

### **Planned future studies**

In collaboration with Carag AG and Swissimplant AG, Switzerland are we involved in the development of a valved stent, intended for valve replacement in patients with congenital heart defects involving a non-existent or dysfunctional pulmonary valve.

### **Long-term objective**

Further development in trying to develop an atrial-septal defects closure device which has a supportive skeleton that is made from a slowly resorbable material, rather than consisting of metal threads. This has the advantage of reducing risk of late device fracture as well as avoiding that cardiac growth leads to compression of for instance the conduction tissue with device closure for ventricular septal defects. This project is also performed together with Carag AG and Swissimplant AG, Switzerland.

## **Comparisons of results after surgical and device atrial septal-defect closure (Jan Sunnegårdh, Björn Söderberg, Ingegerd Östman-Smith)**

### **Planned study**

Retrospective comparisons of morbidity relating to surgical versus device atrial-septal defect closure, including vascular complications, as well as prospective studies of hemodynamic results in regards to diastolic function and arrhythmia propensity.

*Long-term objective:* To minimize morbidity after atrial septal defect closure, and participate in multi-centre reviews of device-and procedure safety.

## **Heart muscle disorders**

### **Optimal therapy and screening for hypertrophic cardiomyopathy (Ingegerd Östman-Smith, Ewa-Lena Bratt, Anne de-Wahl Granelli)**

#### **Background**

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

#### **Breakthroughs achieved**

Our retrospective cohort study in childhood HCM has shown that whereas untreated children with HCM show a 24-26% increase in cardiac hypertrophy, patients on high-dose beta-blockers instead show a 20-28% reduction in the same measures of cardiac hypertrophy. The study also showed that ECG-amplitudes were an independent risk factor for sudden death, and that beta-blocker therapy reduced the risk for sudden death

in high-risk patients.<sup>19, 20</sup> Thus the excessive compensatory hypertrophic response can be modified with beta-blocker therapy, reducing both symptoms and mortality. Furthermore, our group has participated in the description of several new mutations involving myocyte energy generation, AMP-kinase<sup>21</sup> and glycogen synthetase<sup>22</sup> mutations.

#### **Planned studies**

1. To establish whether beta-blocker therapy modifies progression of disease in symptom-free patients with HCM via the first prospective randomised long-term treatment study.
2. To assess the psychosocial impact of diagnosis through family screening.
3. To assess the effect of beta-blocker therapy on physical performance in HCM-patients
4. To improve risk-factor stratification, and thereby selection criteria for ICD-implantation.
5. To define genotype-phenotype correlations in relation to ECG risk factors and diastolic function.
6. To define ECG-criteria for early diagnosis of HCM-phenotype in families with familial HCM.

#### **Methods**

A prospective randomised study of the effect of metoprolol on progression of hypertrophy, diastolic function, exercise capacity, quality of life and natriuretic peptides, in asymptomatic low-risk patients with HCM has been going for two years and is still recruiting, with estimated completion in about three years. For childhood-HCM risk factors we have an international six centre-collaboration<sup>20</sup> which we are now extending to include also Umeå, which will give us complete national coverage in Sweden and ability to look at population-based mortality and morbidity. For further risk stratification in adults HCM we have already identified 227 HCM patients in Västra Götaland and together with other cardiologists we plan to establish a complete diagnostic Registry within Västra Götaland, which would enable us to establish population-based data, and in collaboration with molecular geneticists in Oxford University (Hugh Watkins) and Umeå University (Urban Hellman, Stellan Mörner) expand phenotype-genotype correlation, in particular in relation to diastolic function and electrocardiographic risk factors.

#### **Long-term aim**

To improve efficacy of phenotypic cascade-screening, and selection criteria of patient for medical- and device therapy, and improve long-term morbidity and mortality by influencing disease-progression.

### **Assessment of myocardial response to load (Håkan Wåhlander och Daniel Holmgren)**

(See also section on peri-operative care)

#### **Ongoing studies**

Several studies that aim to correlate the hemodynamic load as pressure-or volume-load, or myocardial failure, with the resulting elevation of natriuretic peptides<sup>21</sup>

#### **Long-term aim**

To assess how natriuretic peptides could best be used in characterising the severity of congenital or acquired heart disease to aid prognostication and timing of interventions.

### **The effect of growth hormone on the myocardium (Anders Nygren, Jan Sunnegårdh)**

Ongoing thesis project studying the effect of growth hormone therapy on cardiac development and dimensions, and growth hormone receptors in myocardial biopsies from cyanotic and acyanotic heart disease.

#### **Assessment of late results after surgery for complex congenital heart disease:**

### **Arterial switch correction of transposition (Cecilia Falkenberg, Stefan Hallhagen, Boris Nilsson, Krsiter Nilsson, Thomas Gilljam, Peter Friberg, Anne De-Wahl Granelli, Annica Dahlström, Ingegerd Östman-Smith)**

#### **Background**

Thomas Gilljams earlier thesis project on atrial re-direction correction for transposition<sup>23</sup> has supplied an historical control for current patients with arterial switch correction. The arterial switch operation (ASO) is



now the accepted corrective operation for transposition of the great arteries, but there has been recent concern about silent subendocardial ischaemia on exercise, and coronary artery growth. The ASO results in division of the majority of the sympathetic nerves entering the heart.

### **Breakthrough**

We have developed an animal model to study the effects of the ASO on coronary flow and sensitivity to catecholamine-stimulation with eight-week old piglets were operated on cardio-pulmonary bypass with section and re-suturing of aortic trunk, pulmonary artery and both coronary arteries, using sham-operated littermates as controls.

### **Key findings obtained**

Five to seven weeks after surgery ASO-survivors have higher in vivo basal heart rates, mean (SD) 112 (12) beats/min versus 100 (10) beats/min ( $P=0.04$ ). In vitro dose-response curves to norepinephrine in the Langendorff-preparation were shifted to the left and upwards ( $P=0.0014$ ), with an 80% increase in heart rate induced by 0.016 (0.009) micrograms norepinephrine/mL perfusate in ASO-hearts versus 0.030 (0.006) micrograms/mL perfusate in controls ( $p=0.023$ ). Both increase in coronary flow on norepinephrine-stimulation 0.3 (0.2) versus 0.8 (0.4)mL/g ( $P=0.045$ ), and maximal coronary flow 2.5 (0.4) versus 3.1 (0.4) mL/g ( $P=0.03$ ) were significantly reduced in ASO-hearts. We concluded that a combination of increased intrinsic heart rate, increased sensitivity to chronotropic actions of norepinephrine and a decreased maximal coronary flow creates potential for a mismatch between perfusion and energy demands.<sup>24</sup> These findings have obvious short-term relevance for the management of inotropic support post-operatively, and long-term relevance for arrhythmia-potential.

*Planned future studies:* We have histological material from all operated piglets and are planning to study the effect of ASO on capillary density, in view of the reduced maximal flow documented above, time course of sympathetic denervation, and any effects on cholinergic neurons will be studied with immune-histochemistry. Sensory neurons will also be studied as ASO-operated patients typically lack angina-warning symptoms if coronary stenoses develop.

### **Human Studies**

We have an on-going study of patients 10 to 20 years after arterial switch-surgery, where we are studying which non-invasive methods that can be used to detect coronary hypoperfusion, using exercise-test, resting and post-exercise and post-adenosine contrast-perfusion echocardiography and correlating findings with angiography. We are also studying autonomic reflexes and the release of labelled norepinephrine into the coronary circulation. The preliminary results indicate a significant incidence of severe hypoplasia of branches of the left coronary artery, a significantly reduced release of norepinephrine suggesting that innervation of the heart is not normalised although there is a reflex-increase in response to adenosine indicating that some re-innervation has occurred. In contrast, vagal baro-receptor reflexes appear un-impaired. Further studies of heart rate pattern on short-term and 24 h Heart Rate Variability (HRV) analysis are in progress.

### **Long-term aim**

Survivors of ASO-surgery are a rapidly expanding group of the GUCH-population, and it is important that we understand the physiology of their coronary circulation. These findings are also relevant for other operations causing early sympathetic denervation, for example Ross-surgery, and heart transplantation.

## **Pulmonary atresia with intact septum (Britt-Marie Ekman-Joelsson, Jan Sunnegårdh and co-workers)**

### **Background**

Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PAIVS) is a relatively rare congenital defect usually associated with significant hypoplasia of the right ventricle, and when this project started little was known about long-term outcome and quality of life.

### **Project**

In a multi-centre collaboration all children born with this defect between 1980 and 1999 have been tracked, and their case notes reviewed. In addition all surviving cases have been invited to partake in follow-up studies. The total material consists of 84 children, with 52 survivors.

### **Key Findings**

The incidence PAIVS was 4.2 per 100,000 live births. In all, 77 were operated on with a one-year survival rate of 75%. Thirty-six children had ventriculocoronary communications, with a one-year survival rate of 50%. At

the end of the study period, 52 children were alive, 32 with biventricular repair, and 19 with univentricular repair. Median follow-up time was six years. Analysis of incremental risk factors for death showed statistical significance for low birth weight, male sex, muscular pulmonary atresia, and having a systemic-to-pulmonary shunt as the sole initial intervention.<sup>25</sup> Quality of life was measured using a mailed validated questionnaire, taking into consideration the three spheres of personal, interpersonal, and external living conditions. 52 children received the questionnaire, and 42 responded, and were compared a random sample of 1856 healthy Swedish children. The overall differences between groups were small, and no difference was found when comparing the children undergoing univentricular as opposed to biventricular surgical repair. In terms of personal quality of life, we found a higher level of psychosomatic complaints, and lower satisfaction with their own and parent-child activities, in those with the congenital anomaly than in their normal peers. In terms of the interpersonal sphere, more time was available for those with malformed hearts, but the experience of support from the relatives was significantly lower. It was concluded that overall quality of life was equal between children with pulmonary atresia and intact ventricular septum and the children in the reference group.<sup>26</sup>

#### **Further studies**

Results regarding exercise capacity and pulmonary function assessed by ergospirometry are being analysed.

### **Hypoplastic left heart syndrome (Boris Nilsson, Mats Mellander and co-workers)**

#### **Background**

Queen Silvia Children's Hospital was the first centre in Sweden to introduce Norwood palliation for HLHS, and therefore has the largest patient group and longest follow-up in Sweden. *Key findings:* Between 1993 to 2004, 55 infants underwent Norwood stage I procedure at a median age of eight d. Hospital survival was 39/55 (71%), and there were six late deaths (before stage II). Birthweight, circulatory arrest time and cardiopulmonary bypass time were independent risk factors for stage I hospital mortality ( $p=0.029$ ,  $p=0.001$  and  $p=0.003$ , respectively). Poor right ventricular function prior to stage I was a significant predictor for interstage mortality ( $p=0.02$ ). Thirty-two patients underwent bidirectional cavopulmonary anastomosis, at a median age of 6.5 mo (range 2.0-9.5 mo), with seven late deaths. Two patients had a heart transplant after stage II. Total cavopulmonary connection (TCPC) was performed in 13 patients, at a median age of 33 mo, without mortality. Kaplan-Meier survival was 58%, 52% and 45% at 6, 12 and 48 mo, respectively. It was concluded that low birthweight, long time on circulatory arrest and cardiopulmonary bypass were risk factors for stage I mortality, and that there were a significant between stages mortality related to poor right ventricular function.<sup>11</sup> A validated quality-of-life questionnaire was completed by the families of all 18 patients older than two years (age range 2.7-10.6). The results were compared with those of 180 healthy Swedish children matched for age and sex. No significant differences were found between the groups in any of the aspects of socioeconomic status. Study group parents had more available time for their child ( $p < 0.05$ ) and more separations/divorces ( $p < 0.01$ ). The patients had lower self-esteem ( $p < 0.05$ ), more psychosomatic symptoms ( $p < 0.01$ ) and lower peer acceptance ( $p < 0.01$ ) than control children. In conclusion children with corrected hypoplastic left heart syndrome had significantly lower psycho-social well-being than healthy controls.<sup>27</sup>

#### **Planned studies**

Studies comparing right ventricular function and pulmonary artery growth in children with a Sano-shunt versus a Blalock-Taussig shunt as part of their stage I procedure.

#### **Long-term aim**

to preserve function in the systemic right ventricle, and reduce risk of neurological damage during these prolonged complex operations.

### **Fontan-circulation (Ewa Strömvall-Larsson, Bengt Eriksson and co-workers)**

#### **Background**

Patients with a univentricular heart can only be palliated by using the venous pressure to drive the pulmonary circulation. In this thesis-project all patients surviving more than eight years with a Fontan-operation or total cavo-pulmonary bypass were studied

### **Key findings**

Patients had a reduced exercise-capacity which was multifactorial, with reduced lung-volumes because of poor lung growth, low maximal heart rate, and low maximal stroke volume because of reduced pre-load of the systemic ventricle. This was accompanied by high oxygen-extraction during work.<sup>28</sup> Bubble-contrast echocardiography diagnosed arterio-venous fistulas in the lungs with high sensitivity, and always arose in the lung receiving little or no venous return containing hepatic blood

### **Planned studies**

Autonomic function is being studied with the help of HRV-analysis.

### **Long-term aim**

To evaluate medical strategies to preserve diastolic function in the systemic ventricle, the above results suggest that ACE-inhibition may not be the best therapy

### **Collaboration with international registries**

Gothenburg reports to the EACTS data-base for congenital heart surgery (>50 000 procedures/30 countries) and has contributed to multi-centre studies GUCH-surgery, transposition of the great arteries, Ebstein's malformation, and data are being collected for aorto-ventricular tunnel-surgery and ECMO-treatment. We also have a long-standing link with Hospital of Sick Children in Toronto where our trainees often go for international experience.

### **Arrhythmia management (Thomas Gilljam)**

Thomas Gilljam has participated in a multi-centre review of surface ECG differentiation of atrial tachycardias with various mechanisms,<sup>29</sup> and carried out a retrospective survey of the outcome of neonatal supraventricular tachycardias at our centre for the last 27 years (in press).

### **Drug-trials**

We have taken part in multi-centre studies of palivizumab (published) and motavizumab (ongoing) therapy for the prophylaxis against RSV-infections in vulnerable infants with cardiac disease, and are taking part in a multi-centre study of clopidogrel for thrombosis-prophylaxis (ongoing).

### **References**

*För referenslista, var god kontakta huvudmannen.*

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Publicerade originalartiklar**

Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, **Ostman-Smith I**, Forsander G, Jotorp P, Oldfors A, Holme E. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med*. 2007 Oct 11;357(15):1507-14.

Granelli AW, **Ostman-Smith I**. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta Paediatr*. 2007 Oct;96(10):1455-9. Epub 2007 Aug 28.

Darin N, Tajsharghi H, **Ostman-Smith I**, Gilljam T, Oldfors A. New skeletal myopathy and cardiomyopathy associated with a missense mutation in MYH7. *Neurology*. 2007 Jun 5;68(23):2041-2.

**Ostman-Smith I**, Dellborg M. Sympathomimetics in ADHD. Cardiovascular risks, FDA warns. *Läkartidningen*. 2007 Apr 25-May 1;104(17):1307.

# Screening för ductusberoende medfödda hjärtfel med neonatal syrgassaturationsmätning

### Huvudman

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

### Medsökande

Carina Bejlum  
Britt-Marie Ekman-Joelsson  
Monica Eriksson Orrskog  
Leif Inganäs  
Mats Melander  
Karl-Göran Sabel  
Kenneth Sandberg  
Jan Sunnegårdh  
Anne De-Wahl Granelli  
Margareta Wennergren  
Annelie Ågren

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Sammanfattning

Allt tidigare hemgång från BB medför en signifikant ökning i proportionen av barn med ductus-beroende medfödda hjärtfel som lämnar BB utan att deras hjärtfel upptäckts; under 1999-2001 förblev 22 av 77 patienter (29%) odiagnostiserade i VGregionen (se bifogad figur). I en case-control studie på 285 patienter, 200 normala nyfödda och 85 nyfödda med ductusberoende hjärtfel, har vi evaluerat mätning av syrgassaturation med pulsoxymetri som screening metod, och metoden förefaller utomordentligt lovande med 96% specificitet, sensitivitet 98%, positive predictive value 91% och negative predictive value 99% med screening kriterier av: saturation <95% och/eller en saturationsdifferens >3% mellan hand och fot. Det ligger i både länssjukhusens och den mottagande specialistenhetens intresse att nå en diagnos av ductus-beroende hjärtfel innan barnet får en livshotande cirkulationskollaps, eftersom återupplivning av ett kollapsat spädbarn är resurskrävande för länssjukhuset, och sedan nödvändiggör intensivvårdsambulans och intensivvård på den mottagande enheten. Vid tidig diagnos kan barnet hållas stabilt och i god kondition med prostaglandininfusion, och barnets chans till överlevnad ökar därmed signifikant.

Med anslaget från VGregionen har vi nu påbörjat en prospektiv kohort studie där alla nyfödda som föds på sjukhusen i studien får syrgassaturations mätning enligt vårt protokoll som del av rutinundersökningen under första levnadsdygnet innan hemgång från BB. Resultaten av saturationsmätning screening jämförs med utfallet av en klinisk undersökning (blind till saturationsresultat), och med retrospektiva data från Västra Götaland 1999-2001. Studien påbörjades augusti 2004, och hittills har saturationer från över 90000 spädbarn insamlats. Data från 8642 nyfödda har hittills lagts in på databas, och visar att med tillägg av två upprepade mätningar på spädbarn med initialt positiv screening så har antalet falskt positiva undersökningar signifikant minskat från 4% till 0,14%, dvs specificiteten har förbättrats till 99,86%. Detta är betydelsefullt för att inte skapa onödig oro hos föräldrar, och inte orsaka ökning av arbetsbelastningen för barnläkarna på länssjukhusen. Sex barn med ductus-beroende hjärtfel har fötts hittills, och 5/6 har varit test positiva. Det falskt negativa barnet hade isolerad coarctation av aorta, vilket är ett icke-cyanotiskt ductusberoende hjärtfel. Vi har därför nu också inkluderat mätning av "pulsatility index" i protokollet, för att utvärdera om denna mätmetod kan fungera som screening för coarctation. Bland "falskt" positiva barn har hittats tre barn med icke-ductusberoende hjärtfel, ett barn med persisterande fetal cirkulation och ett barn med pneumothorax – alla barn som hade nytta av en tidig diagnos. För att ha statistisk "power" för jämförelse med retrospektiva data behöver vi screena alla nyfödda i ingående sjukhus under en period av minst 24 månader, och ansöker därför om fortsatt finansiering för 2006.

### Huvudman

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

### Medsökande

Åsa Axelsson  
Leeni Berntsson  
Ingegerd Östman-Smith

### Finansiärer

Hjärt-lungfonden

## Diagnos av familjär hypertrofisk kardiomyopati hos symptomfria barn och ungdomar: Bedömning av psykosociala konsekvenser för barn och föräldrar samt utvärdering av effekt av diagnosen på livskvalitet och fysisk aktivitet

*Diagnosis of familial asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: assessment of social and psychological consequences in child and parent, and the impact of the diagnosis on quality of life and physical activity*

### Sammanfattning

Enligt socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) ska kaskadscreening (screening av alla första grads släktingar) genomföras då man diagnostiserar en individ med HCM. HCM är en ärftlig hjärtmuskelsjukdom som förorsakar förtjockning av hjärtats väggar med rytmstörningar och ibland plötslig död. Ca 18 000 svenskar är bärare av någon av de genetiska mutationer som orsakar sjukdomen. Barn till en förälder som har sjukdomen löper 50% risk att ärva sjukdomen. Sjukdomen förvärras ofta markant under pubertetstillväxten och 38% av alla plötsliga dödsfall av medicinsk orsak i åldern 8-16 år orsakas av HCM vilket gör HCM till den vanligaste medicinska orsaken till plötslig död i den åldersgruppen. På grund av risken för plötslig död vid fysisk ansträngning finns därför starka skäl att diagnostisera även symptomfria individer så tidigt som möjligt.

Barn som dör plötslig arytmidöd med HCM kan ha varit symptomfria, men det finns goda möjligheter att identifiera dessa högrisk-individer med HCM med hjälp av EKG och ultraljud. Med höga doser av betablockadbehandling kan man reducera risken för plötslig död. En annan vinst med tidig upptäckt är att risken för traumatiska livsförändringar i känsliga perioder av livet minskar, t ex att en tonåring tvingas ge upp en redan påbörjad idrottskarriär på grund av risken för allvarliga komplikationer eller tvingas tänka om vad det gäller framtida yrkesval. Personer med HCM bör uppmanas att vidta vissa livsstilsmodifikationer. Detta innebär att de inte ska ägna sig åt viss typ av idrott eller fysisk aktivitet som kan vara direkt farlig för dem eller som påskynda förloppet av hjärtmuskelförtjockningen.

### Projektplan

Vårt projekt syftar till att studera de psykosociala och fysiska effekterna av livsstilsmodifikationerna samt eventuell medicinsk behandling. Följande delarbeten ingår i forskningsprogrammet:

#### **1. Psykosociala konsekvenser för föräldrar till barn och ungdomar som fått diagnosen familjär hypertrofisk kardiomyopati.**

Intervjustudie av föräldrar till symptomfria barn och ungdomar med diagnosen familjär hypertrofisk kardiomyopati. Föräldrarna intervjuas ca ett år efter diagnosbeskedet. Intervjuerna analyseras med kvalitativ innehållsanalys.

#### **2. Psykosociala konsekvenser för barn och ungdomar av att få diagnosen familjär hypertrofisk kardiomyopati.**

Intervjustudie av symptomfria barn och ungdomar med diagnosen familjär hypertrofisk kardiomyopati. Intervjuerna äger rum ca ett år efter diagnosbeskedet.

Intervjuerna analyseras med kvalitativ innehållsanalys.

### ***3. Livskvalitet hos barn och ungdomar med hypertrofisk kardiomyopati – före diagnos samt uppföljning efter 2 år.***

Enkätstudie där vi avser göra en livskvalitetsbedömning med ett livskvalitetsinstrument utarbetat på Nordiska Hälsovårdshögskolan. Den första enkätundersökningen sker innan de har fått besked om undersökningsresultatet. Därefter sker en uppföljning av de barn och ungdomar som har fått diagnosen, två år efter beskedet genom att be dem fylla i en likadan enkät en gång till. Även de barn som bedömts som friska inkluderas i studien och ska fungera som syskonkontroller.

### ***4. Hur påverkas fysisk prestationsförmåga av diagnosbeskedet, metoprolol behandling samt livstilsmodifikationer hos barn och ungdomar med hypertrofisk kardiomyopati.***

Studien kommer att jämföra och beskriva effekten av metoprolol på den fysiska prestationsförmågan, dels via parat jämförelse av fysisk arbetsförmåga hos samma individ före behandling och efter två års behandling med metoprolol (arbetsprov på ergometer cykel), dels via gruppjämförelse mellan gruppen randomiserad till metoprolol, och gruppen randomiserad till observation.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Conference abstracts**

**Bratt E-L**, de-Wahl Granelli A, Östman-Smith I. Effect of high-dose betablocker therapy on exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*. Vol 17. suppl 1. p 40-41 (2007).

**Bratt E-L**, de-Wahl Granelli A, Östman-Smith I. Effect of high-dose betablocker therapy on exercise capacity in young adults, adolescents and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. (2007).

**Pulmonary atresia with intact ventricular septum epidemiology and outcome in children born in Sweden 1980-1999****Huvudman**

Britt-Marie Ekman-Joelsson  
*bm.joelsson@telia.com*

**Medsökande**

Jan Sunnegårdh\*  
Hanséus Katarina\*\*  
Berggren Håkan  
Jonzon Anders\*\*\*  
Jögi Peeter\*\*  
Lundell Bo\*\*\*\*  
Gustafsson Per  
Boll Ann-Britt  
Berntsson Leeni  
Rune Sixt

*\*Handledare*

*\*\*Lunds Universitetssjukhus*

*\*\*\*Uppsala Universitetssjukhus*

*\*\*\*\*Astrid Lindgrens*

*Barnsjukhus, Stockholm*

**Finansiärer**

Frimurare-  
Barnhusdirektionen m. fl.

**Abstract****Aims**

To describe children born with pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) in Sweden between 1980 and 1999, the incidence and outcome of PA-IVS, to examine cardio-pulmonary outcomes in survivors and to evaluate their quality of life.

**Material and methods**

Eighty-four subjects were identified. All available medical data were evaluated. Among 52 survivors, 29 underwent cardiopulmonary exercise testing and lung function tests at rest and 12 subjects underwent myocardial scintigraphy during exercise test and echocardiography at rest. A questionnaire concerning quality of life was completed by 42 subjects.

**Results**

The incidence was 4.2/100, 000 live births. Eight subjects had an Ebstein-like tricuspid ostium, 31 had a muscular pulmonary atresia and 40 had a membranous pulmonary atresia. Ventriculo coronary arterial communications (VCAC) were found in 36 subjects (43%). Follow-up time was 14 days to 20 years (median 6 years). Among 52 survivors 32 had biventricular repair and 20 univentricular palliation. The survival rate was 68% ten years after initial surgery. Exercise capacity was reduced, but subjects without VCAC and operated with biventricular repair had better exercise capacity than the others. Lung function was an independent predictor of exercise capacity. Nine of 12 subjects examined had myocardial perfusion defects during exercise, and these were associated with VCACs. Right ventricular function, as judged from echocardiography at rest, was impaired, while left ventricular function was normal or slightly impaired. Overall quality of life was similar to that of a healthy control group, but subjects with PA-IVS reported more psychosomatic symptoms.

**Summary**

PA-IVS is an unusual and heterogeneous congenital heart defect associated with high mortality during the first years of life. Membranous pulmonary atresia was associated with a better outcome than muscular pulmonary atresia with respect to survival, myocardial perfusion defects and exercise capacity. The majority of the survivors had biventricular repair. Overall quality of life was good.

### Huvudman

Mats Mellander

*mats.mellander@vgregion.se*

### Medsökande

Helena Gardiner\*

*\*Royal Brompton Hospital,  
London*

### Finansiärer

Hjärt-lungfonden

## Pre- och postnatal diagnostik vid hjärtmissbildningar som är livshotande för den nyfödda p g a ductusberoende systemblodflöde

### Sammanfattning

Trots stora framgångar i behandlingen av hjärtmissbildningar kvarstår problem som orsakar morbiditet och mortalitet, t.ex. i gruppen barn med hjärtfel där systemblodflödet efter födelsen är ductusberoende såsom coarctatio aortae (CoA) och hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom (HLHS):

Tjugofem procent av alla nyfödda med hjärtmissbildningar som medför att blodflödet till aorta är beroende av en öppetstående fosterförbindelse (ductus arteriosus) skickas hem från BB utan misstanke på hjärtfel vilket kan leda till cirkulationskollaps och död när ductus konstingerar. Det hjärtfel av denna typ som oftast undgår upptäckt vid BB-undersökningen är coarctatio aortae (CoA). Drygt hälften av nyfödda med detta hjärtfel skrivs ut från BB som ”friska”.

HLHS utgör 3,4% av alla hjärtfel som opereras men mer än hälften av alla barn som avlider inom 30 dagar efter hjärtkirurgi har HLHS och resultaten efter kirurgi är suboptimala.

### Målsättning

Förbättra diagnostiken av CoA under fostertiden och efter födelsen.

Kartlägga hur och vid vilken postnatal ålder barn med ductusberoende systemblodflöde symptomdebuterar.

Utveckla diagnoskriterier som predikterar progress av fetal aortaklaffstenos till HLHS för att kunna användas för selektion av foster till prenatal kateterintervention med syftet att förhindra sådan progress.

### Arbetsplan

Fosterundersökningarna utförs i samarbete mellan vår egen fosterkardiologiska enhet i Göteborg och ett fosterkardiologiskt centrum i London under perioden 2007-2009. Tidigare framtagna fetala normalvärden för diametern av isthmus aortae testas prospektivt på 50 foster remitterade p g a kammardisproportion.

Femtio foster med valvulär aortastenosis undersöks under samma period med ekokardiografi enligt strukturerat protokoll och resultaten analyseras i relation till utfallet, d.v.s. om tvåkammarkirurgi var möjlig eller ej.

Studien av symptomdebut vid ductusberoende systemblodflöde omfattar hela upptagningsområdet för barnhjärtkirurgi i Göteborg, d.v.s. ungefär hälften av alla födda i Sverige och består av en retrospektiv del 2001-2007 och en prospektiv studie 2008-2010.



### **Betydelse**

Resultaten kan få betydelse för diagnostiken och behandlingen av hjärtfel med ductusberoende systemblodflöde.

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Publicerade originalartiklar**

**Mellander M**, Berntsson L, Nilsson B: Quality of life in children with classic hypoplastic left heart syndrome. *Acta Paediatr* 96(1):53-7, 2007.

Pasquini L, **Mellander M**, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY, Gardiner HM. Z Scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:628-33, 2007.

### Huvudman

Kristina Bry

*kristina.bry@vgregion.se*

### Medsökande

Ola Hafström

Urpo Lappalainen

Heikki Lukkarinen

Anna Lund

Erica Rosenqvist

Dean Sheppard

Heike Stichel

Jeffrey Whitsett

### Finansiärer

ALF

Barnklinikens

forskningsfond

Frimurare-

Barnhusdirektionen

Hjärt-lungfonden

Vetenskapsrådet

## Sammanfattning

Bronkopulmonell dysplasi är den viktigaste kroniska lungsjukdomen hos barn. Denna sjukdom, som drabbar ca 30% av små prematura barn, kännetecknas av inflammation och en bristfällig lungutveckling, där lungans distala delar saknar väggar som normalt ökar lungans yta så att gasutbytet kan ske normalt.

Sjukdomens patogenes är oklar, men inflammation och ökad produktion av den inflammatoriska cytokinen IL-1 i lungan är ett kännetecken för BPD. Vi har visat för första gången att IL-1 i lungan förorsakar BPD i hos nyfödda djur, vilket tyder på att inflammationen spelar en väsentlig roll i sjukdomens patogenes.

Vidare har vi studerat vilka gener som är viktiga i patogenesen av BPD. Våra resultat visar för första gången att integrin beta6 spelar en viktig roll i sjukdomens patogenes och att matrix metalloproteas-9, vars produktion är ökad i lungor hos barn med BPD, skyddar mot BPD, till skillnad från vad man tidigare trott.

De flesta små prematura barn är utsatta för maternell inflammation före förlossningen. Vi har nyligen för första gången visat att maternell inflammation skyddar det nyfödda barnets lunga mot inflammatorisk skada. Vi kommer att studera med vilka mekanismer moderns inflammation minskar barnets vulnerabilitet för att utveckla BPD.

Projektet testar också vilka markörer som kan användas för att tidigt identifiera barn som kommer att utveckla BPD. Vi har kunnat visa att vissa inflammatoriska och anti-inflammatoriska markörer i magsäcksvätskan efter förlossningen är starkt relaterade till senare utveckling av BPD:

Detta projekt ha genererat ny information om de mekanismer som förorsakar eller förhindrar inflammatorisk lungskada hos nyfödda barn. Informationen kan användas som bas för att utveckla nya sätt att behandla eller förebygga BPD.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

**Bry K**, Whitsett JA, Lappalainen U. IL-1beta disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007 Jan;36(1):32-42.

### Huvudman

Ann Hellström  
ann.hellstrom@medfak.gu.se

### Medsökande

Eva Engström  
Anna-Lena Hård  
Chatarina Löfqvist  
Aimon Niklasson  
Jón Reynir Sigurdsson

### Finansiärer

ALF  
De Blindas Vänner  
FoU Västra Götaland  
KMA  
Tore Nilsson  
Svenska Läkersällskapet

## Sammanfattning

Vi har visat att insulin-like growth factor 1 (IGF-I) är en faktor som sjunker drastiskt när man föds för tidigt och att låga nivåer av IGF-I hos prematurfödda barn är starkt kopplade till allvarliga defekter i kärlutvecklingen i ögat (premat uritetsretinopati,(ROP)). Det långsiktiga syftet med detta projekt är att studera om substitutionsterapi med IGF-I, upp till fysiologiska intrauterina nivåer, kan skydda mot den ovan nämnda synhotande kärlesjukdomen i ögat. I ett första skede planeras en farmakokinetisk studie av intravenös administration av komplexet IGF-I/BP-3.

Betydelsen av projektet är att ge ytterligare kunskap om IGF-I's roll under en kritisk utvecklingsfas och kan komma att erbjuda terapi för att förhindra och minska kärl- och neuronal morbiditet hos prematurfödda barn. Två barn har inkluderats och analys av dessa barns farmakokinetiska kurvor pågår.

För tidigt födda barn drabbas i hög utsträckning av en speciell kärlesjuka i ögat, s.k. prematuritetsretinopati (ROP). ROP är idag en av de vanligaste orsakerna till synnedsättning/blindhet hos barn. Även om man idag kan behandla ROP med hjälp av laser blir drygt 1/4 av de behandlade blinda och hälften får en grav synnedsättning. Experimentella och kliniska studier har visat att tillväxtfaktorn Insulin like growth factor 1 (IGF-I) är starkt kopplad till utvecklingen av ROP. En nyligen publicerad studie har visat att prematurer som utvecklar ROP och annan sjuklighet kopplad till för tidig födelse, når aldrig upp till de nivåer av IGF-I i blodet som foster har i motsvarande ålder intrauterint. Flertalet experimentella studier har även visat på IGF-I's neurotrofa roll, och substitution med IGF-I skulle således även kunna påverka hjärnans utveckling positivt. IGF-I har till dags dato givits till friska frivilliga och ett flertal patientgrupper, dock ej till prematurer.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Aring E, Andersson Grönlund M, **Hellström A**, Ygge J. Visual fixation development in children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Apr 24; [Epub ahead of print].

Hellgren K, **Hellström A**, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequels of VLBW in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Feb 21; [Epub ahead of print].

Lofqvist C, Chen J, Connor K, Smith A, Aderman C, Liu N, Pintar J, Ludwig T, **Hellstrom A**, Smith L. IGFBP-3 in a dose dependent manner suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular re-growth. *PNAS* 2007;104:10589-94.

Connor K, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, **Hellstrom A**, Kang JX, Chew EY, Salem Jr. NM, Serhan CN, Smith LEH. Increasing dietary  $\omega$ -3 PUFA reduces pathological angiogenesis through regulation of local resolvins, neuroprotectins and TNF $\alpha$ . *Nature of Medicine* 2007 Jul;13(7):868-73.

Aring E, Andersson S, Hård A-L, Persson EK, Yvebrant P, Ygge J, **Hellström A**. Strabismus, binocular functions and ocular motility in children with hydrocephalus. *Strabismus*. 2007 Apr-Jun;15(2):79-88.

# Övervakning av hjärnfunktion hos nyfödda barn

## *Monitoring cerebral function in newborn infants*

### Huvudman

Ingemar Kjellmer  
*ingemar.kjellmer@pediat.gu.se*

### Medsökande

Anders Flisberg  
Kaj Lindecrantz\*  
Nils Löfgren\*  
Johan Lövhede\*  
Magnus Thordstein

*\*Borås Tekniska Högskola och  
Inst. för Signaler och System,  
CTH*

### Finansiärer

ALF

## Sammanfattning

### Huvudsyfte

Skapa ett system för kontinuerlig, non-invasiv övervakning av cerebral funktion hos sjuka nyfödda barn.

### Frågeställningar

Kan automatiserad frekvens- och poweranalys av den kontinuerliga EEG signalen utnyttjas som övervakningssignal?

Kan automatiserad analys av frekvens-innehållet i den diskontinuerliga EEG signalen hos omogna barn utnyttjas för CNS övervakning?

Kan samtidig övervakning av cirkulation, syresättning och hjärnfunktion under neonatal intensivvård minska uppkomst och omfattning av hjärnskador hos nyfödda barn?

### Arbetsmetod

EEG registreras kontinuerligt under första levnadsdygnet hos grupper av nyfödda barn med risk för hjärnskadeutveckling. Registrering och analys skedde via specialutvecklat system (SACS) i samverkan med Klinisk Neurofysiologi och Inst. för Signalbehandling, CTH. Som referens användes experimentella registreringar från omogna lammfoster och nyfödda grisar, som genomgår graderad hypoxi-ischemi.

### Preliminära resultat

Insamlingssystemet fungerar, material delvis insamlat. Även diskontinuerliga EEG är möjliga att analysera kvantitativt. Två frekvensområden i EEG är av speciellt stort intresse: ultralåga frekvenser <0.5 Hz och frekvensområdet 13-30 Hz som reagerar känsligt vid hypoxi och restitution.

### Betydelse

Förbättrad övervakning av cerebral funktion hos riskbarn förutsättning för minskning av hjärnskador.

### Huvudman

Aimon Niklasson  
aimon.niklasson@vgregion.se

### Medsökande

Eva Engström  
Ann Hellström  
Leif Inganäs  
Jiri Kofrun  
Chatarina Löfqvist

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Longitudinell tidig funktion av IGF-I, sköldkörtel och binjurebark samt inflammatoriskt cytokinsvar i relation till tillväxt hos extremt för tidigt födda barn

### Sammanfattning

Detta projekt är en samverkansstudie mellan olika neonatalcentra i Västra Götaland för att belysa ett sannolikt longitudinellt samspel mellan olika faktorer som kan påverka det extremt underburna barnets tillväxt och hälsa såväl tidigt som senare i livet.

Vi har tidigare i en annan longitudinell observationsstudie delvis stödd av regionala FOU medel påvisat ett tidsmässigt samband mellan halten av IGF-I i blodet och utvecklandet av en svår ögonsjukdom hos underburna barn (ROP) samt tillväxt (främst vikt) och delvis nutrition. Detta har lett till planering av studier för att pröva om man kan påverka barnens tillväxt och risk för ROP utveckling genom tillförsel av ex IGF-I. Tillgängligt blod har då ej räckt till mer omfattande analyser.

Då neonatologin är en relativt ny verksamhet där överlevnaden först de sista 10–15 året kraftigt förbättrats saknas fortfarande mycket av basala kunskaper om störningar i endokrinologi och tillväxt som betingas av upp till 4 månaders avsaknad av moderkakan. Exempelvis vet man ej huruvida låg thyroideafunktion, som ofta ses hos dessa barn och där ett flertal mindre studier talar för att det finns ett samband mellan graden av funktion och senare neurologiska störningar, betingas av en nedreglering av funktionen beroende på svårigheter med nutrition, infektioner, enbart omogenhet eller om det är ett för individen skadande moment. Då såväl inflammation/infektion, respektive behandling med Levaxin till fullgångna barn med congenital hypothyreos, sänker resp höjer nivåerna av IGF-I, krävs ytterligare kunskaper om detta för att kunna genomföra senare behandlingsstudier. Behandling med Levaxin är enkel och billig (liten motivation från läkemedelsindustrin att bidra).

Studien ämnar därför belysa det longitudinella samspelet mellan tillväxt, tillväxtfaktorer (IGF-I), inflammatoriska cytokiner (IL-6), stress/binjurebarksomogenhet (cortisol) och sköldkörtelfunktion (fritt T4) hos 30 extremt förtidigt födda barn (<28 veckor) upp till fullgången tid. Gruppen följs postnatalet. Resultatet bör kunna vara vägledande inför behandlingsstudier (inklusive powerberäkningar) som är nödvändiga för att veta hur man optimerar behandlingen av dessa barn med hög risk för sequele. Den potentiella behandlingsgruppen har hela livet framför sig, är ej ringa till antalet och global.

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, Nierop AF, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. BMC Med Inform Decis Mak. 2007 Dec 12;7:40.

### Huvudman

Elisabet Persson  
*elisabet.persson@vgregion.se*

### Medsökande

Erik Backhaus  
Stefan Berg  
Berndt Claesson  
Elisabeth Ek  
Lars Jonsson  
Peter Larsson  
Gunilla Rådberg  
Birger Trollfors\*

*\*Handledare*

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

# Serotyper och cellväggsproteiner hos grupp B streptokocker: betydelse för vaccinsammansättning och sjukdomsmanifestation

## Sammanfattning

Grupp B streptokocker är den viktigaste sjukdomsframkallande bakterien hos nyfödda och ger allvarlig sjukdom hos vuxna med underliggande sjukdom.

Det pågår på många institutioner och företag arbete med att framställa vacciner mot grupp B streptokocker. Dessa baseras antingen på bakteriens kapselpolysackarid eller på cellväggens ytproteiner. Både kapselpolysackarider och ytproteiner varierar geografiskt, mellan befolkningsgrupper och över tid. Det är därför viktigt att kunna följa förändringar hos bakterien i befolkningen inom geografiskt specificerade områden.

Vi insamlar grupp B streptokocker från patienter i hela Västra Götaland vilka haft växt av denna bakterie i blod eller liqvor. Vi kommer att på alla insamlade bakterier studera de nio nu kända typerna av polysackaridkaseln, de viktigaste ytproteinerna och vilka gener som kodar för dessa ytproteiner. Vi kommer även att studera känsligheten för de antibiotika som används mot denna bakterie.

Samtliga resultat kommer att jämföras med en tidigare studie inom samma geografiska område från 1998-2001 för att på detta sätt kunna följa förändringar hos bakterien vilket har stor betydelse för vaccinutveckling och resistensutveckling för antibiotika.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

**Persson E**, Berg S, Bevanger L, Bergh K, Valsö-Lyng R, Trollfors B. Characterisation of invasive group B streptococci based on investigation of surface proteins and genes encoding surface proteins. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14(1):66-73. Epub 2007 Nov 22.

**Persson E**, Berg S, Bergseng H, Bergh K, Valsö-Lyng R, Trollfors B. Antimicrobial susceptibility of invasive group B streptococcal isolates from south-west Sweden 1988-2001. *Scand J Infect Dis.* 2007 Oct 4:1-6. [Epub ahead of print].

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

### Huvudman

Karin Sävman

*karin.savman@pediat.gu.se*

### Medsökande

Tomas Bokemark

Elsa Bona

Ann Hellström

Anna-Lena Hård

Anna Thorell

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

Göteborgs Läkaresällskap

## Sammanfattning

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

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

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



# Neuronal funktion och morfologi hos barn med pre-perinatal påverkan

### Huvudman

Marita Andersson  
Grönlund  
*marita.gronlund@neuro.gu.se*

### Medsökande

Susann Andersson  
Eva Aring  
Jovanna Dahlgren  
Niklas Darin  
Ann Hellström  
Seyedi Honarvar  
Antovan Kourosh  
Maria Kraemer  
Magnus Landgren  
Josefin Nilsson  
Már Tulinius

### Finansiärer

Göteborgs Läkaresällskap  
Petter Silfverskiölds  
minnesfond  
Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

## Sammanfattning

Ögonstrukturer kan inspekteras direkt och avvikelser inom ögats och synbanesystemets funktioner kan mätas med icke-invasiva metoder. Ögonbotten kan fotograferas och objektiva mätningar kan utföras av synnerv och retinala kärl. Ögat kan således användas som en känslig indikator för pre- perinatal påverkan. I min avhandling "Ophthalmologic characteristics and neuropediatric findings - with special emphasis on children adopted from eastern Europe" framgick att cirka 80% av barnen hade ögon- och synförändringar. Dessa fynd var kopplade till låg födelsevikt, för tidig födelse och alkoholrelaterade fosterskador. Hälften hade neuropsykiatriska problem såsom ADHD. Mot bakgrund av ovanstående har den nuvarande forskningen inriktas på att med olika specifika modeller och känsliga metoder studera neuronal funktion och morfologi hos barn med pre-perinatal påverkan.

Syftet är:

att öka kunskap om syn- och ögonfunktionen hos barn med ADHD och få objektiva metoder att belysa och utvärdera behandling med stimulantia och omega-3

att kartlägga synfunktion och ögonmorfologi hos barn födda small for gestational age (SGA) samt studera effekt av behandling med tillväxthormon på öga och synutveckling

att studera och utvärdera omega-3 som prevention vid utveckling av öga och syn hos prematura barn

att kartlägga "normala" variationen av ögon- och synvariabler hos barn i åldrarna 4-15 år

## Summary

Even discrete morphological changes are relatively easy to inspect in the eye and function of the visual system can be detected by non-invasive methods. The fundus of the eye can be photographed, and objective measurements can be made of the optic disc and the retinal vessels. Hence, the eye can be used as an indicator for pre- and perinatal effects. In my thesis "Ophthalmologic characteristics and neuropediatric findings - with special emphasis on children adopted from eastern Europe" it was shown that almost 80 % of the adoptees had significant ophthalmologic findings which were correlated to neuropediatric findings, especially those arising from pre-perinatal adverse events. Therefore, we aim to further study neural function and morphology with specific and sensitive methods in different groups of children with pre-perinatal adverse events since early detection of pre- and perinatal injuries to the brain and visual system is of importance for the outcome.

The purposes are:

to investigate visual function and ocular features in children with ADHD and to establish whether treatment with stimulants and polyunsaturated fatty acids (omega-3) is reflected in the functioning of the visual system

to evaluate visual function and ocular fundus morphology in SGA children and to study the effect of growth hormone therapy on the visual and ocular system

to evaluate prevention of omega-3 with respect to the development of the ocular and visual system in prematurely born children

to investigate normal variables in neural function and morphology in children aged 4-15 years

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Aring E, **Andersson Grönlund M**, Hellström A, Ygge J. Visual fixation development in children. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* advance online publication, April 24 2007; doi:10.1007/s00417-007-0585-6.

### Huvudman

Ann Hellström  
ann.hellstrom@medfak.gu.se

### Medsökande

Eva Engström  
Chararina Löfqvist  
Eva M Andersson  
Aimon Niklasson

### Finansiärer

Göteborgs Läkaresällskap

## Nybildning av leverceller efter för tidig födelse

### Sammanfattning

#### Frågeställning

Skiljer sig levercellers förmåga att nybildas efter förtidig födelse mellan de förtidigt födda barn som får morbiditet (ROP, NEC, BPD, IVH) och de som klarar sig bra.

#### Bakgrund

Vår tidigare forskning har etablerat insulin-liknande tillväxtfaktor-1 som en mycket viktig faktor i utvecklingen av ROP. IGF produceras i huvudsak av leverceller både under fosterlivet och efter födelsen. Alfa-feto protein (AFP) återfinns i höga halter i regenererande (nybildande) lever. AFP är ett mycket viktigt transportprotein under embryogenesen. Under graviditeten och tidig barndom har AFP rollen att binda och transportera långkedjade essentiella fettsyror. AFP både reglerar och underlättar införseln av fettsyror speciellt arakidonsyra (AA) och dokosahexaensyra (DHA) in i cellen.

Vi har i en pilotstudie gjort på sex barn med ROP och sex kontrollbarn sett på tvärsnittsdata att det finns en gruppskillnad, där barnen som klarar sig utan ROP har förhöjda AFP värden.

#### Metod

I vårt totalmaterial om 130 barn, både ifrån neonatalavdelningen i Göteborg och i Lund återfinns 25 barn som får en eller flera morbiditeter (ROP, NEC, BPD, IVH). Som jämförelsegrupp kommer 25 barn utan morbiditet att väljas ut och vilka matchas för födelsevecka och födelsevikt. Totalt 50 barn födda före 32 graviditetsveckor. Vi tror att det finns ett intresse av att se hur AFP nivåerna utvecklas longitudinellt (veckovis) och att 50 barn å cirka 10 veckomätningar kommer att räcka. På dessa barn finns även registrerat veckovisa mätningar vad gäller både barnets tillväxt (längd, vikt, huvudomfång) och longitudinella data på tillväxtfaktorer producerade av levern.

#### Betydelse

Om en avsaknad av förhöjda AFP nivåer skulle kunna användas som en indikation att nybildningen av leverceller är fördröjd hos ett för tidigt fött barn skulle den kliniska nyttan av denna diagnostikmöjlighet för att förutspå förhöjd risk för morbiditet vara av stor nytta.

# WINROP - en metod för att minska screening och för tidig upptäckt av synhotande retinopati

### Huvudman

Ann Hellström

[ann.hellstrom@medfak.gu.se](mailto:ann.hellstrom@medfak.gu.se)

### Medsökande

Eva Engström

Anna-Lena Hård

Chatarina Löfqvist

Eva M Andersson

Aimon Niklasson

### Finansiärer

Göteborgs Läkaresällskap

## Sammanfattning

Allogen stamcellstransplantation (SCT) används vid behandling av vissa särskilt terapieresistenta former av barnleukemi där konventionell behandling med kemoterapi har dålig prognos och vid immundefekter eller medfödda hematologiska sjukdomar. Vid SCT strävar man efter att helt ersätta mottagarens blodbildande system med donatorceller. Detta skapar ett nytt immunsystem härlett från donatorn som kan angripa leukemicellerna eller ersätta dåligt fungerande celler vid immunologiska eller hematologiska sjukdomar.

Efter SCT ser man ibland, med hjälp av sk chimerismanalys (CA), hur andelen donatorceller successivt sjunker i blodet hos patienten som istället får en ökande andel "egna" celler. Detta kallas för stigande chimerism och innebär att donatormärgens funktion sviktar med en mycket kraftigt ökad risk för återfall eller rejektion.

Genom immunintervention, där man minskar på den immunhämmande behandling som alla transplanterade patienter får och/eller tillför nya lymfocyter från donatorn kan man i vissa fall stoppa denna stigande chimerism. Detta innebär att man vid maligna sjukdomar minskar risken för återfall och vid benigna risken för rejektion av transplantatet. Då tiden från det att man ser stigande chimerism till dess ett manifest recidiv eller rejektion uppträder är kort, är det av stor betydelse att tidigt kunna upptäcka stigande chimerism och snabbt behandla med immunterapi.

Många frågor återstår 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 icke-maligna sjukdomar. Likaså vet man inte, även om det är uppenbart att det är viktigt att snabbt upptäcka stigande chimerism, hur tätt man behöver utföra analysen. Vi planerar därför att på alla barn som genomgår SCT vid vår klinik genomföra täta analyser av chimerismen på fyra av de teoretiskt mest intressanta typerna av vita blodkroppar (T-lymfocyter, B-lymfocyter, NK-celler och myeloiska celler). Resultatet av analysen kommer att korreleras med kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Om stigande chimerism upptäcks kommer immunologisk intervention enligt ett definierat behandlingsprotokoll att ske och effekten av interventionen följas med täta chimerismanalyser.

### Huvudman

Helena Wigert  
helena.wigert@fhs.gu.se

### Medsökande

Marie Berg  
Anna-Lena Hellström\*

\*Handledare

### Finansiärer

Adlerbertska  
Forskningsstiftelsen  
Barnets Lyckopenning  
Herbert och Karin  
Jacobssons Stiftelse  
Kamratförbundet  
Sahlgrensringen  
Majblommans Riksförbund

# Vårdpersonals upplevelser av föräldrars närvaro och delaktighet i sitt barns vård på neonatal intensivvårdsavdelning

## Sammanfattning

På en neonatal intensivvårdsavdelning (NIVA), vårdas barnen inte enbart av vårdpersonal utan också av sina föräldrar.

Studiens syfte var att beskriva utifrån en hermeneutisk livsvärldsansats, vårdpersonals upplevelse av att ha föräldrar närvarande och delaktiga i sitt barns vård på NIVA.

Totalt intervjuades 20 vårdpersonal, fyra läkare, nio sjuksköterskor och sju barnsköterskor på två NIVA. Intervjupersonernas ålder varierade mellan 31-63 år (md=44) och deras arbetslivserfarenhet inom NIVA varierade mellan 2-32 år (md=14). Intervjuerna som bandinspelades genomfördes i form av ett öppet samtal.

Två huvudfrågor styrde intervjuerna; Hur upplever du det att ha föräldrarna delaktiga i sitt barns vård på NIVA och, Vad gör du för att underlätta föräldrars delaktighet?

Resultatet visar att vårdpersonalen upplevde ett ansvar att *träna föräldrarna in i föräldraskapet* så att de hade de bästa förutsättningar för att orka med kommande påfrestningar i hemmet efter barnets utskrivning. Föräldrarna involverades i sitt barns vård av guidande personal. Därmed framstår personalens gränssättning för föräldrarnas delaktighet som centralt.

Vårdpersonalen såg sig som experter på vårdandet och som sådana satte de gränser för föräldrars delaktighet utifrån bedömning av den enskilda förälderns behov och resurser samt avdelningarnas lokaler, personal och organisation.

*Vårdmiljön både underlättar och försvårar* för personalen att erbjuda föräldern att delta i sitt barns vård. Gränssättningen präglades av en ambivalens då *delaktiga föräldrar både underlättar och försvårar vårdarbetet*. Vårdpersonalen var dels medveten om vikten av att föräldern är närvarande och vårdar sitt barn, och dels upplever det påfrestande med närvarande föräldrar. Då vårdpersonalen var underbemannad kunde föräldrar som själva vårdade sina barn minska personalens arbetsbörda. Men att ständigt vara observerad av närvarande föräldrar som även ibland ifrågasatte vårdpersonalens arbete var tröttsamt. Vårdpersonalen *använde sig själv* i mötet med föräldern. Hur nära eller distanserad relationen till föräldern är avgjorde den enskilde vårdaren utifrån eget tyckande. Det fanns en osäkerhet i att kunna möta föräldrar i kris på rätt sätt och ett undvikande förhållningssätt förekom. Vårdpersonalen såg sig själva som vanliga medmänniskor i mötet med föräldern och anlidade gärna andra specialister som i sin profession kunde bemöta dessa föräldrar. Personalens behov av feedback för den vård de bedriver framträdde och återkoppling från barn och föräldrar fick ofta ersätta uteblivet stöd från arbetsledning.

Resultatet visar att personalen upplevde det både underlättande och försvårande med närvarande och delaktiga föräldrar, samt att det finns behov av att utveckla vårdmiljöer som ger optimala förutsättningar för vårdpersonalen att möjliggöra föräldrars delaktighet och närvaro på NIVA.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Wigert H.**, Berg M. & Hellström A-L. (2007). Health care professionals' experiences of parental presence and participation in neonatal intensive care unit. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*, 2:45-54.

**Huvudman**

Ulla Sillén

[ulla.sillen@vgregion.se](mailto:ulla.sillen@vgregion.se)

**Medsökande**

Marc Bachelard

Zsuzsa Bartik

Sigge Björnsson

Gundela Holmdahl

Sofia Sjöström

**Finansiärer**

ALF

## **Kliniska och experimentella studier av urinblåsans funktion hos växande individer**

### ***Clinical and experimental studies of urinary bladder function in growing individuals***

#### **Sammanfattning**

##### **Bakgrund**

Inom pediatrik urologi har störningar i urinblåsans funktion hos späda och små barn och dess konsekvenser rönt ökat intresse under senaste decenniet. Dysfunktionens mest tydliga symtom är urinläckage som i sig inte är skadligt för njurarna, men efter åldern för toaletträning kan vara psykosocialt påfrestande. Om dysfunktionen däremot innehåller element av dålig tömning och/eller höga tryck är risken för påverkan av övre urinvägarna stor med uppkomst av reflux och eventuell skada på njurarna.

##### **Frågeställning**

Att kartlägga blåsfunktion hos friska späda och små barn. Vidare att göra samma kartläggning hos barn med medfödda missbildningar i urinvägarna som vesicoureteral reflux och uretravalvel. Avsikten är att få bättre insikt i vad blåsdysfunktionen innebär för långtidsprognosen både vad beträffar njurfunktion och blåsdysfunktion, och om behandling av den senare kan påverka slutresultatet.

Under året har även genetiska studier påbörjats för närmare kartläggning av den sedan tidigare föreslagna ärftligheten vid vesicoureteral reflux. Vi har ett särskilt intresse av att undersöka ärftlighet av den vid reflux beskrivna blåsdysfunktionen.

##### **Resultat**

I studierna av friska barns blåsfunktion har under året intervjuresultat avseende vad som påverkar åldern för att bli torr dag och natt sammanställts. Dessa har visat att antalet negativa upplevelser som barnet har, påverkar denna ålder negativt.

I de parallella studierna av barn med kongenital grov reflux, har vi redan tidigare visat att förekomst av blåsdysfunktion är en negativ prognostisk faktor för spontant refluxförsvinnande. Under det gångna året har vi kunnat visa att även medfödd njurskada är direkt negativt korrelerad till spontant refluxförsvinnande. Vidare har resultatsammanställningen givit vid handen att förekomst av medfödd njurskada vid grov spädbarnsreflux är stor (85%), men att den endast i ett fåtal fall progredierar under en femårig uppföljningstid trots hög frekvens recidiverande UVI under första åren.

Det är sedan tidigare visat att vesicoureteral reflux är ärftlig, och ses i 30% hos syskon till barn med reflux. I genetiska studier på 500 refluxbarn på Island har vi, i samarbete med DCode, visat signifikant ökade släktskapsförhållanden mellan dessa refluxbarn, jämfört med resten av populationen. Möjligheten till genetiska studier i en population på Island är unik eftersom de flesta islänningar som funnits sedan 900-talet, finns inlagda i en genealogisk databas och alla släktskapsförhållanden är sålunda kända.

I parallella studier på svenska barn med reflux, har genetiska analyser påbörjats men inga resultat finns tillgängliga ännu.

### **Betydelse**

Betydelsen av kunskaper om hur blåsan fungerar vid sjukdomstillstånd och hos friska späda barn är uppenbar. Detta eftersom felaktig funktion i blåsan sekundärt kan påverka njurarna antingen genom höga tryck under fyllnaden av blåsan eller genom dålig tömning vid miktation med urinvägsinfektion som följd. Vidare kommer den kartläggning som vi påbörjat avseende ärflighet av reflux och medföljande blåsdysfunktion, troligen att ge intressanta resultat.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Lindehall B, Abrahamsson K, Jodal U, Olsson I, **Sillén U**. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):1053-5. Epub 2007 Jul 16.

Abrahamsson K, Olsson I, **Sillén U**. Urodynamic findings in children with myelomeningocele after untethering of the spinal cord. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):331-4; discussion 334.

**Sillén U**, Holmdahl G, Hellström AL, Sjöström S, Sölsnes E. Treatment of bladder dysfunction and high grade vesicoureteral reflux does not influence the spontaneous resolution rate. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):325-9; discussion 329-30.

Holmdahl G, **Sillén U**, Abrahamsson K, Hellström A, Kruse S, Sölsnes E. Self-catheterization during adolescence. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(3):214-7.

### **Bokkapitel**

**Sillén U**, Abrahamsson K. "Urodynamics in infants and children" in "The Neurogenic Bladder", Eds J. Corcos and E. Schick. 2007



**Huvudman**

Ulla Sillén

*ulla.sillen@vgregion.se*

**Medsökande**

Sverker Hansson

Per Lundgren

Alexandros Nikolaou

Svante Swerkeresson

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland

## **Injektionsbehandling av grov vesicoureteral reflux hos spädbarn**

### ***Treatment of infant high-grade vesicoureteral reflux with Deflux***

#### **Sammanfattning**

##### **Bakgrund**

Vesicoureteral reflux innebär backflöde av urin från blåsan upp genom urinledaren till njurbäckenet. Gradering sker enligt en internationell skala från 1 till 5, där 5 är mest uttalad. Reflux förekommer hos cirka 25-30% av barn som utreds efter urinvägsinfektion. I denna grupp barn med reflux finns en liten undergrupp som består av spädbarn med medfödd höggradig reflux (grad 5) som är speciell så till vida att den framförallt ses hos pojkar och att den upp till 40% är förenad med generell medfödd njurskada. Drygt hälften av dessa barn har dessutom visats ha en blåsdysfunktion, vilket bland annat betyder onormal funktion av blåsans förmåga att tömma sig vid kissning.

Spädbarn med denna typ av grov reflux är högrisk patienter vad beträffar utvecklande av urinvägsinfektioner trots att alla behandlas med förebyggande antibiotika. Blåsans oförmåga att tömma sig helt efter varje kissning har också betydelse för uppkomsten av infektioner.

Vid upprepade urinvägsinfektioner hos dessa patienter finns behov av extra åtgärder mot refluxen. Hittills har kirurgisk behandling av refluxerna varit det som stått till buds. Emellertid är en sådan kirurgisk behandling i denna åldersgrupp förenad med hög operativ komplikationsrisk pga tekniska svårigheter att sy in en kraftigt vidgad urinledare i en liten urinblåsa.

Under 1990-talet har en ny behandlingsmetod lanserats - ett ämne injiceras i blåsväggen nedanför inmyningen av urinledaren för att förhindra reflux av urin. I Sverige används ett bioimplantat, ett organiskt ämne som är en blandning av detranomer och natriumhyaluronan (Deflux). Ingreppet är enkelt och sker via cystoskop i narkos, och barnen kan oftast behandlas polikliniskt. Goda resultat har rapporterats vid låggradiga och medelgrova refluxer, medan man hittills inte provat metoden vid de mest uttalade refluxerna (grad 5).

##### **Frågeställning**

Att undersöka om injektionsbehandling med Deflux av grad 5 reflux hos spädbarn är ett effektivt behandlingsalternativ för att bota refluxen. Vidare att undersöka om den blåsdysfunktion som kan identifieras runt 1 års åldern motverkas av tidig refluxfrihet.

##### **Studiedesign**

Prospektiv, randomiserad studie av späda barn (<8mån) med grad5 reflux. Barnen randomiseras till långtidsprofylax (= den hittills använda metoden) eller injektionsbehandling med deflux.

**Betydelse**

Hittills har vi inte haft en enkel och säker metod för att bota dessa grova refluxer tidigt. Patientgruppen är liten men vid upprepade infektioner utgör den ett problem pga risken för infektionsbetingad njurskada. Studien måste utföras i multicenter design, eftersom antalet barn per år är litet per enhet. Totalt antal i Västra Götaland är ca 10-15.

**Huvudman**

Ulla Sillén  
*ulla.sillen@vregion.se*

**Medsökande**

Sverker Hansson  
Per Lundgren  
Alexandros Nikolaou  
Svante Swerkersson

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland

## TENS-behandling av överaktiv blåsa

### Sammanfattning

Projektet avser att inom Västra Götaland, i samarbete mellan barnläkare och uroterapeut vid regionens barnkliniker, kartlägga frekvensen av trängnings inkontinens, orsakat av överaktiv blåsa och utvärdera om transkutan elektrisk stimulering (TENS) är en effektiv behandling av dessa tillstånd.

Konsensus finns att barn med överaktiv blåsa i första hand skall behandlas med så kallad standardterapi, vilket innebär blåsregim och beteende terapi. Behandlingen utförs av uroterapeut. Cirka hälften blir symptomfria på denna behandling. Hos resten fodras ytterligare terapeutiska åtgärder.

Elektrisk stimulering av nerver som hämmar blåsans aktivitet med avsikt att bota symtomen vid överaktiv blåsa har tidigare framgångsrikt använts. I dessa publicerade undersökningar används dock analplugg som elektrod. P. g. a. metodens invasiva karaktär är enklare mindre invasiva metoder önskvärda.

**TENS** (transkutan elektrisk nervstimulering) uppfyller kraven på enkelhet för patienten. Denna metod som har stor användning vid smärtbehandling, har också föreslagits kunna via nervändar i huden, leda stimuleringen till nerver som verkar hämmande på blåsan. I så fall skulle den vara användbar för behandling av blåsrubbningar där avsikten är att lugna ned blåsan och därmed minska eller ta bort symtom på frekventa kissningar och urinläckage. Ingen kontrollerad studie finns med avseende på sådan TENS behandling på barn. Behandlingen är enkel och smärtfri att genomföra.

I den planerade studien av barn med överaktiv blåsa och symtom på frekventa kissningar och inkontinens, avser vi att behandla barnen i två grupper. Den ena gruppen kommer att få den gängse standard behandlingen och den andra standardbehandling i kombination med TENS. TENS behandlingen innebär att två hudelektroder appliceras på vardera sidan om rygglutet i form av plåsterlappar. Elektrodena kopplas till en portabel liten dosa, och barnet kan röra sig fritt under stimuleringsperioden som är 30 minuter två gånger dagligen.

Resultaten kommer att registreras i antalet kissningar, funktionell kapacitet och antalet läckage, före och efter behandling. Dessa parametrar registreras genom tredagars miktionslista med kontinenstest före insatt behandling, efter sex veckors behandling och sex månader efter avslutad behandling. Randomiseringsförfarandet kommer att vara centraliserat till DSBUS, liksom databasen där resultaten inmatas.

## **Trafikskador hos barn och ungdomar ur ett medicinskt och psykosocialt perspektiv - orsaker, konsekvenser och riktlinjer för omhändertagande**

### ***Traffic injuries in children; residual complains with respect to primary diagnosed injuries***

#### **Huvudman**

Eva Olofsson  
eva.m.olofsson@vgregion.se

#### **Medsökande**

Anna-Lena Andersson<sup>1,2</sup>  
Olle Bunketorp<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuratorsavdelningen, Uddevalla sjukhus

<sup>2</sup>Trafikskaderegistret, SU/Östra

#### **Finansiärer**

Länsförsäkringars  
Forskningsfond

### **Sammanfattning**

#### **Delarbete I**

Syftet med delarbete I är att beskriva orsaker till och konsekvenser av trafikskador hos barn och ungdomar, samt att undersöka förändringar i dessa avseenden över tid. Hela kartläggningmaterialet består av ca 7000 barn och ungdomar skadade i trafik i Göteborg åren 1983-87 och 1993-2006. Bearbetning och sammanfattning av materialet har pågått under 2007 och ska redovisas i form av en engelskspråkig refereebedomd originalartikel under 2008. I denna artikel redovisas hur, var och när olyckan inträffade, fysiska skador av olyckan, typ av vård, skydd och förändringar i dessa avseenden över tid.

### **Summary**

#### **Objective**

To describe the extent of, reasons for and consequences of transport accidents among children and youths and to examine changes during the past twenty years. Methods: Retrospective study of children < 16 years old who were injured in transport accident in a city area in 1983-1987 (1987; 9 months, n=2 283) and 1993-2006 (n=4 837). The study included all children less than 16 years old who attended the emergency wards of the main hospitals in Göteborg, most often the Queen Silvia Children's Hospital (QSCH), after a transport accident (in a road traffic environment or not) during 1983-87 (in 1987, not the last three months) and during 1993-2006. They were all registered with a Traffic Injury Journal<sup>5</sup> (TIJ). The TIJ is routinely complete by the child, parent or the staff at the emergency ward. The TIJ includes structured information on the date, time, and site of the accident, type of road user (pedestrian, cyclist, on moped/motorcycle, in car, in bus, in tram), the counterpart (car, moped, motorcycle, bus, tram, single accident), type of accident, the type of traffic environment (link, crossing, pedestrian lane, bicycle lane, bus stop, tram stop, school yard, playground, park, private area, etc.), the purpose of the transport (on way to school, spare time, etc.), the use of protective equipment (seat belt, helmet, etc.), the type and severity of the injury according to the ICD<sup>15</sup>, AIS<sup>16</sup> and ISS<sup>17</sup>, and the type of medical care (treatment on an inpatient or outpatient basis). Injuries that occurred during the 1980-ies were coded according to the AIS85-version and those that occurred 1993 or later according to the AIS90-version. In Sweden, a traffic accident is classified as fatal if the victim dies within 30 days because of the accident. The number of fatalities, which occurred in Gothenburg, was obtained from the Traffic and Public Transport Authority.

## Results

During the two periods, in total 10 175 injured children were registered, with a Traffic Injury Journal<sup>5</sup> (TIJ) at Queen Silvia Children's Hospital, after transport accidents, and for 7 120 of them (70%), the accident had occurred in Göteborg. Of those injured in Göteborg, 64% were boys, mean age 10.0 (SD 4.2), and 36% girls, mean age 9.2 (SD 4.2). The mean annual incidence decreased 2.2 per 1000 children, from 4.3 to 2.1 between the two periods 1983-87 and 2001-2005 ( $p < 0,003$ ; Mean difference of the 95% CI = 1.11-3.20). Cyclists dominated, but their number decreased over 50% between the first and last period. The number of children injured as pedestrians decreased by 37%. The number of injured mopedists and car occupants increased 69% and 166% respectively. Most of the children were injured in single accidents but the number of single accidents decreased by 36%. The number of children injured in collisions between cars increased by 21%, but the number of children injured as pedestrians hit by car decreased from 132 to 78 (41%).

Uppgifterna från en brevenkät, ett år efter skadan år 2000 ( $n=341$ ) skall beskriva kvarstående fysiska, psykiska och sociala besvär efter trafikskada. Bearbetning och sammanfattning av materialet har pågått under 2007, parallellt med ovan, och ska redovisas i form av en engelskspråkig refereebedömd originalartikel under 2008.

### Title: Objective1

To describe residual complains one year after the accident, in children after traffic injuries, with respect to primary diagnosed injuries and type of accident/road user category.

*Objective 2:* Are there any differences with respect to age, gender hospitalization, injury severity or extraction.

### Methods

The study included children who attended the emergency ward of the Queen Silvia Children's Hospital (QSCH) in Göteborg after a transport accident, injured in a road traffic environment during 2000. Children less than 16 years old are very seldom treated at other hospitals in Göteborg. They were all registered with a Traffic Injury Journal<sup>5</sup> (TIJ). The TIJ is complete by the child, parent or the staff at the emergency ward. The TIJ and medical records were complemented by follow-up data, obtained one year after the injury with a self-made structured questionnaire. The survey described the consequences of the injurious event and social background factors. The questionnaires were sent to parents one year after the accident with information about the study given to the children and to the parent/s. Two reminder letters were sent within a month. Two weeks later, attempts were made to telephone the no respondents. The ethic committee of the Sahlgrenska Academy approved the study.

### Results

Of the 341 children in the follow up study, 94 (28%) reported residual complaints of physical and/or psychological nature, one year after the accident. 53 children (15%) reported 91 different physical complaints and 71 children (21%) reported 159 psychological complaints. Differences were found regarding age, gender, hospitalization, and extraction.

### Delarbete II

Formulera riktlinjer för det initiala omhändertagandet av trafikskadade barn med avseende på posttraumatisk stress.

### Syfte

Att uppmärksamma risken för negativa psykosociala konsekvenser av trafikolyckor och därigenom ge en grund för ett optimalt omhändertagande av trafikskadade barn- och ungdomar och därigenom reducera psykosociala konsekvenser som försvårar barns och ungdomarnas funktion i dagligt liv. Arbetet med riktlinjerna är godkända och har publicerats som ett PM på DSBUS 2006-09. För att ytterligare evidensbasera dessa riktlinjer har en granskningsartikel sammanställts under 2007 där studier, rörande emotionella/psykiska konsekvenser hos barn och ungdomar skadade i trafik, presenterats och kommenterats. Artikeln är klar, och inskickad till en engelskspråkiga vetenskaplig tidskrift för granskning.

**Title: Children and adolescents injured in traffic - psychological consequences: a literature review**

**Aim**

To identify the extent and prevalence of Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), and PTSD Symptoms (PTSS) among children and adolescents injured in traffic, and to assess predictors of PTSD/PTSS.

**Methods**

Studies identified from electronic databases were reviewed.

**Results**

Twelve studies were reviewed. Any child is at risk of PTSD/PTSS after a traffic accident, not just those with severe injuries. Trauma care should include items, which could identify, and prevent stress reactions, in order to minimise the risk of associated psychological sequels.

**Huvudman**

Christopher Gillberg  
christopher.gillberg@pediat.  
gu.se

**Medsökande**

Eva Billstedt  
Mats Cederlund  
Susanna Danielsson  
Maria Johansson  
Björn Kadesjö  
Lena Niklasson  
Agneta Nydén  
Suzanne Steffenburg

**Finansiärer**

ALF

**Autism, autismliknande tillstånd och andra psykiat-  
riska handikapptillstånd med debut under första  
levnadsåren. Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psyko-  
social anpassning, behandling och prognos**

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

**Sammanfattning**

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg project examining the prevalence, pathogenesis and outcome of autism spectrum conditions (ASC). It consists of several substudies. There is an epidemiological part: a prevalence monitoring study testing the hypothesis that ASC is increasingly more common, and the extended analysis of data from follow-up studies into adult age of a population sample of ASC identified 25 years ago, including a study of epilepsy in this sample. A clinical part looks at early markers of ASC by following infant siblings of children with ASC and by following school-age children with ASC into adult age. There is focus on comorbidity, and on girls with ASC in this substudy. A genetic part looks at linkage and candidate genes in multiply and singly affected families with ASC. 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 and glutamate genes which the Gothenburg group was first to publish (3 papers in Nature) are sometimes mutated in ASC. A pathogenic part deals with aspects of ASC microanatomy, neurochemistry, physiology and radiology in representative groups with ASC and controls. A neuropsychological part examines the role of metarepresentation, interhemispheric transfer, central coherence and attention in ASC. A final part looks at intervention, including effects of new drugs on the core symptoms on ASC. This unique study is at the forefront of international ASC research.

**Vetenskaplig rapport**

**Publicerade originalartiklar**

*Anckarsäter H, Nilsson T, Ståhlberg O, Gustafson M, Saury JM, Råstam M, Gillberg C. (2007) Prevalences and configurations of mental disorders among institutionalized adolescents. Developmental Neurorehabilitation. 10:57-65.*

*Autism Genome Project Consortium; Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, Skaug JL, Thompson AP, Senman L, Feuk L, Qian C, Bryson SE, Jones MB, Marshall CR, Scherer SW, Vieland VJ, Bartlett C, Mangin LV, Goedken R, Segre A, Pericak-Vance MA, Cuccaro ML, Gilbert JR, Wright HH, Abramson RK, Betancur C, Bourgeron T, Gillberg C, Leboyer M, Buxbaum JD, Davis KL, Hollander E, Silverman JM, Hallmayer J, Lotspeich L, Sutcliffe JS, Haines JL, Folstein SE, Piven J, Wassink TH, Sheffield V, Geschwind DH, Bucan M, Brown WT, Cantor RM, Constantino JN, Gilliam TC, Herbert M, Lajonchere C, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Miller J, Nelson S, Samango-Sprouse*

- CA, Spence S, State M, Tanzi RE, Coon H, Dawson G, Devlin B, Estes A, Flodman P, Klei L, McMahon WM, Minschew N, Munson J, Korvatska E, Rodier PM, Schellenberg GD, Smith M, Spence MA, Stodgell C, Tepper PG, Wijsman EM, Yu CE, Roge B, Mantoulan C, Wittemeyer K, Poustka A, Felder B, Klauck SM, Schuster C, Poustka F, Bolte S, Feineis-Matthews S, Herbrecht E, Schmotzer G, Tsiantis J, Papanikolaou K, Maestrini E, Bacchelli E, Blasi F, Carone S, Toma C, Van Engeland H, de Jonge M, Kemner C, Koop F, Langemeijer M, Hijimans C, Staal WG, Baird G, Bolton PF, Rutter ML, Weisblatt E, Green J, Aldred C, Wilkinson JA, Pickles A, Le Couteur A, Berney T, McConachie H, Bailey AJ, Francis K, Honeyman G, Hutchinson A, Parr JR, Wallace S, Monaco AP, Barnby G, Kobayashi K, Lamb JA, Sousa I, Sykes N, Cook EH, Guter SJ, Leventhal BL, Salt J, Lord C, Corsello C, Hus V, Weeks DE, Volkmar F, Tauber M, Fombonne E, Shih A. (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*. 39:319-28.
- Billstedt E, Gillberg IC, **Gillberg C**. (2007) Autism in adults: symptoms patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 48:1102-10.
- Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, **Gillberg C**, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. (2007) Continued Atomoxetine in Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A Randomized, Double-blind Study of Continuation Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder After 1 Year. *Biological Psychiatry*. 61:694-9.
- Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, Anckarsäter H, Råstam M, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, Leboyer M, **Gillberg C**, Verloes A, Betancur C (2007) Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics*. 144:484-91.
- Buxbaum JD, Cai G, Nygren G, Chaste P, Delorme R, Goldsmith J, Rastam M, Silverman JM, Hollander E, **Gillberg C**, Leboyer M, Betancur C.(2007) Mutation analysis of the NSD1 gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *BMC Medical Genetics* 14:8:68.
- Chaste P, Nygren G, Anckarsäter H, Råstam M, Coleman M, Leboyer M, **Gillberg C**, Betancur C. (2007) Mutation screening of the ARX gene in patients with autism. *American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics*. 144:228-30.
- Danielsson S, Viggedal G, **Gillberg C**, Olsson I. (2007) Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: A prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy and Behavior*. 12:298-304.
- Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, Råstam M, Gillberg IC, Anckarsäter H, Sponheim E, Goubran-Botros H, Delorme R, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, de Mas P, Bieth E, Roge B, Heron D, Burglen L, **Gillberg C**, Leboyer M, Bourgeron T. (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*. 39:25-7.
- Ek U, Fernell E, Westerlund J, Holmberg K, Olsson PO, **Gillberg C** (2007) Cognitive strengths and deficits in school-children with ADHD. *Acta Paediatrica*. 96:756-61.
- Ellefsen A, Backman H, Billstedt E, **Gillberg C**. (2007) Autism in the Faroe Islands: an epidemiological study. *Autism and Developmental Disorders*. 37:437-44.
- Fernell E, **Gillberg C** (2007) Children and adolescents with developmental disabilities. The spectrum of disorders requires a care team with broad competence. *Läkartidningen* 104:1126-7. (In Swedish).
- Gillberg C**. (2007) Non-autism childhood empathy disorders. In: Farrow T, Woodruff P, editors. *Empathy in Mental Illness*. Cambridge, Cambridge University Press. p 111-41.
- Gillberg IC, Råstam M, Wentz E, **Gillberg C**. (2007) Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 29:170-8.
- Heiervang E, Stormark K-M, Lundervold AJ, Heimann M, Goodman R, Posserud MB, Ullebo AK, Plessen KJ, Bjelland I, Lie SA, **Gillberg C**. (2007) Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 46:438-47.
- Hysing M, Elgen I, **Gillberg C**, Lie SA, Lundervold A. (2007) Chronic physical illness and mental health in children. Results from a large-scale population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 48:785-92.



- Johansson M, Billstedt E, Danielsson S, Strömland K, Miller M, Granström G, Flodmark O, Råstam M, Gillberg C.* (2007) Autism spectrum disorders and underlying brain mechanism in the oculoauriculovertebral spectrum. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 49:280-8.
- Johansson S, Halleland H, Halmøy A, Jacobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, Fasmer OB, Bergsholm P, Lundervold AJ, Gillberg C, Hugdahl K, Knappskog PM, Haavik J.* (2007) Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. *American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics.* Dec 14; [Epub ahead of print].
- Miniscalco C, Hagberg B, Kadesjö B, Gillberg C, Westerlund M.* (2007) Narrative skills, cognitive profiles and neuropsychiatric disorders in 7-8 year old children with late developing language. *International Journal of Language and Communication Disorders.* 42:665-81.
- Nydén A, Myrén KJ, Gillberg C.* (2007) Long-Term Psychosocial and Health Economy Consequences of ADHD, Autism, and Reading-Writing Disorder: A Prospective Service Evaluation Project. *Journal of Attention Disorders* 29. [Epub ahead of print].
- Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M.* (2007) Excess of High Frequency Electroencephalogram Oscillations in Boys with Autism. *Biological Psychiatry.* 62:1022-9.
- Stormark KM, Heiervang E, Heimann M, Lundervold A, Gillberg C.* (2007) Predicting Nonresponse Bias from Teacher Ratings of Mental Health Problems in Primary School Children. *Journal of Abnormal Child Psychology.* Dec 27 [Epub ahead of print].
- Stroganova T A, Nygren G, Tsetlin M M, Posikera I N, Gillberg C, Elam M, Orekhova E V.* (2007) Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clinical Neurophysiology.* 118:1842-54.
- Strömland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson B M, Billstedt E, Gillberg C, Danielsson S, Jacobsson C, Andersson-Norinder J, Granström G.* (2007) Oculo-auriculo-vertebral spectrum: Associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 143:1317-25.
- Wentz E, Mellström D, Gillberg IC, Gillberg C, Råstam M.* (2007) Brief report: Decreased bone mineral density as a long-term complication of teenage-onset anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review.* 15:290-5.
- Zhou X-L, Giacobini M, Anderlid B-M, Omrani D, Gillberg C, Nordenskjöld M, Lindblom A.* (2007) Association of adenomatous polyposis coli (APC) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD), *American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics.* 144:351-4.

### **Huvudman**

Tord Ivarsson

*tord.ivarsson@vgregion.se*

### **Medsökande**

Arvid Carlsson

Maria L Carlsson

Sven Ekholm

Eva Forsell-Aronsson

Lars M Jönsson

Maria Ljungberg

Stefan Lundberg

Margareta Nilsson

Susanne Ribbelin

Göran Starck

### **Finansiärer**

ALF

### **Sammanfattning**

Tvångssyndrom (obsessive compulsive disorder; OCD) är ett vanligt psykiatriskt tillstånd (prevalens: 1-3%) som har ett kroniskt förlopp och ofta medför avsevärt lidande och en betydande grad av invalidisering.

I ungefär hälften av fallen debuterar OCD i barndomen vilket innebär stor risk att den normala utvecklingen av personligheten och olika färdigheter hämmas. Symtomen innefattar repetitiva, påträngande tankar med obehagligt eller hotfullt innehåll (obsessioner) samt ritualistiska beteenden såsom repetitivt upprepanande (t ex gå genom dörrar eller omläsning/omskrivning) och överdriven renlighet. Ritualerna avser att neutralisera de plågsamma tvångstankarna, och kan bli mycket tidsödande (flera timmar/dag). Möjligheten att fungera i skola, bland kamrater och i familjen blir ofta svårt nedsatt.

OCD behandlas ofta med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Den farmakologiska behandlingen kombineras vanligen med kognitiv beteendeterapi, där patienten får lära sig offensivt tackla sina tankar och ändra sitt felaktiga beteende.

Med hjälp av olika typer av funktionella hjärnavbildningstekniker har man hos personer med OCD kunnat påvisa en förhöjd hjärnaktivitet i specifika regioner såsom orbitofrontalkortex (del av hjärnbarkens pannlob), svanskärnan, gyrus cinguli (ringloben), amygdala och talamus; dessa strukturer ingår i eller modulerar återkopplingssystem som gör att hjärnbarken via "gas"- och "broms"fibrer kan styra mentala och motorfunktioner.

Vid OCD är sannolikt balansen mellan gas och broms förryckt med ett övertag för gasen, vilket i sin tur resulterar i de repetitiva, skenande tankarna och ritualerna. De nervceller som dominerar i de här feedbacklooparna (=återkopplingsbanor) innehåller signalsubstansen glutamat; det skulle kunna föreligga ett för kraftigt pådrag från glutamatneuronen. Detta synsätt stärks av erfarenheterna från neurokirurgisk behandling av OCD där man skär av nervbanor som ingår i ovan nämnda feedbackloopar.

Syftet med föreliggande forskningsprojekt är att undersöka huruvida där verkligen är en förhöjd glutamataktivitet i hjärnan vid OCD. Ett sätt att undersöka detta är att använda magnetresonansspektroskopi (MRS), som medger kvantifiering av glutamat (glutamat + glutamin) i hjärnan. Preliminära MRS-data från en forskningsgrupp i USA pekar på förhöjda glutamatnivåer i svanskärnan hos barn med OCD.

Vi avser att utföra studie där vi jämför 15 barn/ungdomar med OCD i åldrarna 12-20 år med 15 friska kontroller (köns- och åldersmatchade) med avseende på glutamataktivitet i olika hjärnregioner, såsom svanskärnan och/eller orbitofrontalcortex och/eller talamus och/eller amygdala och/eller gyrus cinguli. Kontrollregion blir nackloben, eftersom den inte tycks vara påverkad vid OCD.

Syftet med forskningsprojektet är att vinna ökad kunskap om patofysiologin bakom OCD och därmed öka möjligheterna att få fram nya, effektivare läkemedel. Detta är mycket angeläget, eftersom SSRI bara har effekt - och därtill oftast enbart partiell - hos c:a 50% av patienterna och eftersom biverkningarna kan leda till sänkt livskvalitet eller till att patienterna ratar medicinen.

**Huvudman**

Maria Råstam Bergström  
maria.rastam@pediat.gu.se

**Medsökande**

Eva Billstedt  
Carina Gillberg

**Finansiärer**

ALF  
Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

## Långtidsuppföljning av anorexia nervosa med tonårsdebut, en populations-baserad studie

### *Long-term outcome of teenage-onset anorexia nervosa in a Swedish population-based sample*

#### Sammanfattning

Syftet var att prospektivt studera en representativ grupp med klassiskt tonårsinsjuknande i anorexia nervosa (AN) avseende prognos och långtidsutfall, psykiatrisk, somatisk hälsa, samt psykosocial funktion. AN-gruppens 51 individer rekryterade huvudsakligen genom skolhälsovården, hälften av gruppen var en ålderskohort, har följts tillsammans med 51 köns-, ålders-, skolmatchade kontroller. Alla individer har undersökts vid i snitt 16, 21, 24 och nu 32 års ålder.

Vid 32 år, 18 år efter AN-debut, undersöktes samtliga (utom ett fall där modern intervjuades) med neurologisk undersökning, intervjuer (ätstörningar, kroppslig hälsa, psykiatriska sjukdomar, personlighet, autismspektrumtillstånd, familj och eventuella barns utveckling/hälsa) och med självvarsformulär. Personlighet inklusive autistiska drag har liksom i tidigare studier bedömts av en psykiater blind för grupptillhörighet.

De första två artiklarna har skickats in för bedömning. Utfallet var positivt för majoriteten i AN-gruppen där de flesta tillfrisknat från sin ätstörning. En av tre har å andra sidan problem med vänner och familj och/eller arbetsförmåga pga psykiska besvär.

Då detta hittills är den enda studie som under mycket lång tid har följt upp en population som får bedömas vara representativ för tonårs-AN tillsammans med en välmatchad kontrollgrupp som följts på samma sätt, bör den aktuella studien kunna ge värdefull kunskap.

#### Summary

The purpose was to study prospectively long-term outcome in a representative sample of teenage-onset anorexia nervosa (AN) in respect of psychiatric and somatic disorders and overall outcome. Fifty-one AN cases, recruited by community screening, partly population-based, were contrasted with 51 matched comparison cases at mean age 32 years (18 years after AN onset). All 102 cases had earlier been examined at ages 16, 21, and 24 years. At 18-year follow-up all probands were interviewed (except one case where the mother was interviewed).

#### Methods:

- Interviews (psychiatric disorders, neuropsychiatric disorders, eating disorder outcome, personality disorders, physical health, self injurious behaviour, pregnancies/children)
- Self-report questionnaires

- Neuropsychological tests (attention, memory, executive functions, theory of mind)
- Weight, height. A psychiatrist blind to original diagnostic group performed assessment pertaining to personality including autistic traits, and neurological examination.

The first two papers on this study have been submitted. Results show 18-year outcome of teenage-onset AN to be favourable in that most individuals had recovered from their eating disorder. Poor psychosocial outcome was common due to psychiatric morbidity and social interaction problems.

The results of the present study is representative for the naturalistic course of AN. The study is unique in that a population-based group of AN has been followed prospectively for a very long time together with matched controls.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Anckarsäter H, Nilsson T, Ståhlberg O, Gustafson M, Saury J-M, **Råstam M**, Gillberg C. Prevalences and configurations of mental disorders among institutionalised adolescents. *Dev Neurorehab* 2007;10:57-65.

Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, Anckarsäter H, **Råstam M**, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, Leboyer M, Gillberg C, Verloes A, Betancur C. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144(4):484-91.

Buxbaum JD, Cai G, Nygren G, Chaste P, Delorme R, Goldsmith J, **Råstam M**, Silverman JM, Hollander E, Gillberg C, Leboyer M, Betancur C. Mutation analysis of the NSD1 gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *BMC Med Genet.* 2007; 14;8(1):68

Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, **Råstam M**, Gillberg IC, Anckarsäter H, Sponheim E, Goubran-Botros H, Delorme R, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, de Mas P, Bieth E, Roge B, Heron D, Burglen L, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet.* 2007;39:25-7

Chaste P, Nygren G, Anckarsäter H, **Råstam M**, Coleman M, Leboyer M, Gillberg C, Betancur C. Mutation screening of the ARX gene in patients with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144:228-30

Gillberg IC, **Råstam M**, Wentz E, Gillberg C. Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 29:170-8

Johansson M, Billstedt E, Danielsson S, Stromland K, Miller M, Granström G, Flodmark O, **Råstam M**, Gillberg C. Autism spectrum disorders and underlying brain mechanism in the oculoauriculovertebral spectrum. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49:280-8.

Wentz E, Mellström D, Gillberg IC, Gillberg C, **Råstam M**. (2006). Brief report: Decreased bone mineral density as a long-term complication of teenage-onset anorexia nervosa. *Eur Eat Disorders Review.* 2007;15:290-5

*På svenska*

Problem med mat och ätande vid autism och Aspergers syndrome. **Råstam M**, Beckman V. Online: [www.autismforum.se](http://www.autismforum.se). Autismforum, ett kunskapscenter inom Handikapp & Habilitering, Stockholms läns sjukvårdsområde.

**Huvudman**

Már Tulinius  
*mar.tulinius@vgregion.se*

**Medsökande**

Eva Arkblad  
Ingeibjörg Bjarnadóttir  
Niklas Darin  
Anne-Berit Ekström  
Anna-Karin Kroksmark  
Mårten Kyllerman  
Torbjörn Olausson  
Ann-Charlott Söderpalm  
Ann-Christine Åhlander

**Finansiärer**

ALF

## **Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar**

### ***Neuromuscular diseases in children and adolescents***

#### **Sammanfattning**

Neuromuskulära sjukdomar angriper någon del av den motoriska enheten: motoriska nervceller i ryggmärgen, perifera nerver, neuromuskulära transmissionen eller muskelfibrerna. Dessa sjukdomar drabbar knappt 1/1000 barn och flera är dödliga under barnåren. De flesta är ärftliga och för flertalet är orsaken okänd.

#### **Syfte**

Att med kliniska, molekylärgenetiska, muskelmorfologiska, samt biokemiska metoder korrelera genotyp till fenotyp vid olika neuromuskulära sjukdomar hos barn samt att studera naturlförlopp och riktade behandlingsinsatser vid olika väldefinierade former.

#### **Metod, material, arbetsplan och preliminära resultat**

Barn med neuromuskulära sjukdomar från olika delar av landet utgör underlaget för studierna.

Projektet delas upp i sex olika delprojekt:

- A. Duchennes muskeldystrofi
- B. Dystrofia myotonika
- C. Spinal muskelatrofi
- D. Ärftliga medfödda myopati
- E. Mitokondriella sjukdomar
- F. Arthrogyposis multiplex congenita

Samtliga projekt pågår och inom varje projekt genomförs korrelation av genotyp till fenotyp. Delprojekt A, D och F innefattar även behandlingsstudier medan B, C och E innefattar naturlförloppsstudier.

#### **Betydelse**

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

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Sjögreen L, Engvall M, Ekström A-B, Lohmander A, Kiliaridis S, **Tulinus M**. Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:18-22 Impact factor: 1.790

Kollberg G, **Tulinus M**, Gilljam T, Ostman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, Oldfors A, Holme E. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med*. 2007 Oct 11;357(15):1507-14.

Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, Karlsson J, Kroksmark AK, **Tulinus M**, Swolin-Eide D. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2007 Dec;17(11-12):919-28. Epub 2007 Jul 12.

Darin N, Kroksmark AK, Ahlander AC, Moslemi AR, Oldfors A, **Tulinus M**. Inflammation and response to steroid treatment in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007 Nov;11(6):353-7. Epub 2007 Apr 18.

Ochala J, Li M, Tajsharghi H, Kimber E, **Tulinus M**, Oldfors A, Larsson L. Effects of a R133W beta-tropomyosin mutation on regulation of muscle contraction in single human muscle fibres. *J Physiol*. 2007 Jun 15;581(Pt 3):1283-92. Epub 2007 Apr 12.

Tajsharghi H, Kimber E, Holmgren D, **Tulinus M**, Oldfors A. Distal arthrogryposis and muscle weakness associated with a beta-tropomyosin mutation. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):772-5.

Sjögreen L, Engvall M, Ekström AB, Lohmander A, Kiliaridis S, **Tulinus M**. Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jan;49(1):18-22.

### Bokkapitel och översiktsartiklar

Oldfors A, **Tulinus M**. Mitochondrial encephalomyopathies. In *Handbook in Clinical Neurology*. (Eds Mastaglia F, Hilton-John D) 2007.

**Huvudman**

Paul Uvebrant  
paul.uvebrant@vgregion.se

**Medsökande**

Eva Beckung  
Gunnar Braathen  
Göran Carlsson  
Malin Carlsson\*  
Susanna Danielsson\*  
Bengt Hagberg  
Kate Himmelmann  
Ragnhildur Kristjansdottir  
Barbro Lindqvist  
Meta Nyström-Eek\*  
Ingrid Olsson  
Eva-Karin Persson  
Gerd Viggedal  
Anna Öhman\*

\*Doktorand

**Finansiärer**

ALF

## Encefalopatier – Barn

### *Encephalopathies in children*

#### Sammanfattning

##### Målsättning

Att skapa metoder för prevention, diagnostik och behandling av neurohandikapp hos barn i form av cerebral pares, epilepsi och hydrocefalus samt vid sjukdomar i vit hjärnvävnad.

##### Metod

Epidemiologi, etiologi och konsekvenser för individen studeras och nya behandlingsformer utvecklas och utvärderas. *Epilepsi*: epilepsikirurgi, medicinsk behandling, mental retardation, psykosociala, kognitiva och neuropsykiatriska aspekter. *Cerebral pares*: epidemiologi, etiologi, motorisk funktion, behandlingseffekter och delaktighet analyseras inom ett EU-projekt (SCPE), ett Nordiskt samarbete (CPUP) (även nationellt kvalitetsregister) och den internationellt välkända västsvenska CP-panorama studien. *Hydrocefalus*: epidemiologi, etiologi, neurokirurgisk behandling och resulterande funktionsstörningar neurologiskt, oftalmologiskt och kognitivt. *Sjukdomar i vit hjärnvävnad*: orsaker, kliniska entiteter och underliggande neurobiologi studeras i samarbete med neurokemi och neuroradiologi i ett omfattande nordiskt material.

##### Betydelse

De viktigaste neurohandikappen i barnåren utgörs av mental retardation, epilepsi, cerebral pares och hydrocefalus. Klinisk kartläggning av funktionshinder och handikapp kopplad till basal neurobiologisk forskning samt analys och utveckling av diagnostiska och terapeutiska metoder möjliggör prevention och lindring av dessa neurohandikapp.

#### Summary

##### Aims

To develop methods for prevention, diagnosis, and treatment of neuroimpairments and disabilities in children, mainly cerebral palsy, epilepsy, hydrocephalus and disorders of the cerebral white matter.

##### Methods

Epidemiology, aetiology and consequences for the individual are studied and new treatments are developed and assessed. *Cerebral palsy*: epidemiology, aetiology, motor function, treatment effects and participation are studied in an EU-project (SCPE), a Scandinavian collaboration (CPUP) (a national quality register) and the internationally well known west Sweden CP-panorama study. *Epilepsy*: epilepsy surgery (based on the Swedish quality register), drug treatment, associated neuroimpairments, psychological, social and neuropsychiatric disorders. *Hydrocephalus*: epidemiology, aetiology, neuro-



surgical treatment and outcome in terms of cognition, ophthalmology and neuroimpairments within the west Swedish long-term follow-up research project. *Disorders of the cerebral white matter: aetiology, clinical entities and underlying neurobiology* are studied in collaboration with neuroradiology, neurochemistry and neuropathology, based on cases from the Scandinavian white-matter group.

### **Clinical relevance**

The most frequent severe neurological impairments in childhood are mental retardation, epilepsy, cerebral palsy and hydrocephalus. Clinical studies of impairments, disabilities and participation, connected with basal neurobiological research and development of diagnostic and therapeutic methods have the aim to prevent and reduce the disabling consequences of these neuroimpairments.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Beckung E, Carlsson G, Carlsdotter S, **Uvebrant P**. The natural history of gross motor development in children with cerebral palsy aged 1 to 15 years. *Dev Med Child Neurol*. 2007 49: 751-6.

Aring E, Andersson S, Hård AL, Hellström A, Persson EK, **Uvebrant P**, Ygge J, Hellström A. Strabismus, binocular functions and ocular motility in children with hydrocephalus. *Strabismus*. 2007;15: 79-88.

Persson EK, Anderson S, Wiklund LM, **Uvebrant P**. Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. *Childs Nerv Syst*. 2007;23:1111-8.

Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, **Uvebrant P**. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 246-51.

**Huvudman**

Elisabet Wentz  
elisabet.wentz@vgregion.se

**Medsökande**

Henrik Anckarsäter  
Carina Gillberg  
Christopher Gillberg  
Maria Råstam Bergström

**Finansiärer**

ALF\*  
Frimurare barnhusdirektionen  
Svenska Läkaresällskapet  
Söderström-Königska  
Sjukhemmet  
Vetenskapsrådet  
Vårdalinstitutet

*\*Huvudsökande: Maria Råstam  
Bergström*

## Långtidsuppföljning av anorexia nervosa 18 år efter debut i tonåren

### *Very long-term follow-up study of anorexia nervosa*

### Sammanfattning

Sedan 1985 har vår forskargrupp följt en grupp individer som insjuknat i anorexia nervosa (AN) i tonåren. Samtidigt har vi följt en frisk matchad kontrollgrupp. 51 individer ingår i vardera AN- och kontrollgruppen. Hälften av AN-gruppen utgörs av en ålderskohort, dvs samtliga fall av AN födda ett visst år i Göteborg. AN- och kontrollgrupperna har undersökts vid en medelålder av 16, 21 och 24 års ålder. Vid det senaste tillfället hade det gått 10 år efter AN debut. Vi har inte haft något bortfall.

Vi har nu följt upp alla AN- och kontrollpersoner 18 år efter AN-debut (medelålder 32 år). Vår avsikt är att utröna hur det går på mycket lång sikt för personer som insjuknat i AN i tonåren jämfört med ”friska” kontroller. Vi har undersökt individerna såväl psykiatriskt som somatiskt, psykologiskt och psykosocialt.

AN uppföljningsstudien är unik i sitt slag, då resultaten är representativa för hur det naturliga förloppet är vid AN. Detta har aldrig tidigare kartlagts i en sådan omfattning under så lång tid och tillsammans med en frisk kontrollgrupp.

Hösten år 2003 började vi undersöka AN och kontrollindivider. Fyra psykiatriker undersökte var och en samtliga 102 individer. En av undersökarna var ”blind” med avseende på grupptillhörighet, för bedömning av personlighetsstörningar.

I undersökningen ingår följande:

- Intervjuer (psykiatriska sjukdomar, personlighetsstörningar bl a inom autismområdet, ätstörningar, tvångssymptom, kroppslig hälsa, eventuella barns utveckling/ hälsa)
- Självsvarfsformulär (ätstörningssymptom)
- Neurologisk undersökning
- Psykologtestning (exekutiva funktioner (planering, målmedvetenhet) “theory of mind” (förmåga att förstå hur andra tänker)

### Summary

Since 1985 our research group has followed a group of individuals with teenage-onset anorexia nervosa (AN) together with a healthy matched control group, 51 individuals in each group (48 females, three males). The AN- and control group have been examined at mean age 16, 21, and 24 years. All 102 individuals have been examined at all the three previous occasions.

The aim of the present study has been to follow up all AN and controls 18 years after AN-onset, at age 32 years, to explore the very long-term outcome in individuals with teenage-onset AN in comparison with healthy controls.

All individuals have been traced, and all but one have undergone interviews and examinations. The results of the present study are representative for the naturalistic course of AN. The study is unique since it is the only community-based group of AN that has been followed prospectively for a very long time together with matched controls.

#### **Methods:**

- Interviews (psychiatric disorders, neuropsychiatric disorders, eating disorder outcome, personality disorders, physical health, self injurious behaviour, pregnancies/children)
- Self-report questionnaires (temperament)
- Neuropsychological tests (attention, memory, executive functions, theory of mind)
- Weight, height, neurological examination

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Gillberg, I.C., Råstam, M., **Wentz, E.**, Gillberg, C. (2007). "Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29(2):170-8.

Lundberg, B., Hansson, L., **Wentz, E.**, Björkman, T. (2007) Sociodemographic and clinical factors related to devaluation/discrimination and rejection experiences among users of mental health services. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. April;42(4):295-300. Epub 2007 Feb 13.

**Wentz, E.**, Mellström, D., Gillberg, I. C., Gillberg, C., Råstam, M. (2007). Brief report: Decreased bone mineral density as a long-term complication of teenage-onset anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review* 15: 290-5.

**Huvudman**

Lauri Nevenon

*lauri.nevenon@vgregion.se*

**Medsökande**

Ulf Axberg

Gunilla Paulson-Karlsson

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland

## **Anorexia Nervosa: En randomiserad behandlingsstudie**

### **Sammanfattning**

#### **Bakgrund**

Anorexia nervosa (AN) utgör den allvarligaste formen av ätstörning. Världens sexton ledande anorexiforskare sammanfattar behandlingsforskningen vid AN fram till idag på följande sätt: 1. Det finns mindre än ett dussin kontrollerade öppenvårdsstudier i världen (åtta har genomförts i England, en i USA, en på Nya Zeeland) 2. Av dessa studier har endast några få varit rigoröst kontrollerade (endast en har använt manualiserad behandling) 3. Undersökningsgrupperna är små 4. Studierna har för låg styrka för att kunna leda till några slutsatser om effekt 5. Flera studier har endast använt frågeformulär än den mer pålitliga diagnostiska intervjun 6. höga bortfallsiffror 7. fåtal långtidsuppföljningar. Forskarna menar att det är oerhört viktigt att behandlingsforskningen vid AN uppmuntras och prioriteras. Man förslår manualbaserad kognitiv-beteendeterapi som den viktigaste behandlingsformen att utvärdera för AN. Därefter förslår man familjebaserade interventioner. Särskilt viktig är att rikta sig till unga vuxna eftersom det i allt väsentligt saknas forskningsdata om behandlingsresultat.

#### **Syfte-Metod**

Att undersöka effekten av manualbaserad individuell kognitiv-beteendeterapi (KBT) och Separerad Familjeterapi (SFT) i en randomiserad studie för AN.

Frågeställningar:

- 1) Är KBT lika effektiv som FT för AN?
- 2) Är SFT kostnadseffektivt jämfört med KBT?
- 3) Hur mycket påverkar behandlingsförväntningar resultatet och patienttillfredsställelsen?

#### **Material**

Kvinnliga AN patienter mellan 17-25 år från väntelistan på AB-mottagningen, DSBUS randomiseras till KBT eller SFT.

#### **Metod**

Deltagarna kommer att mätas före och efter 1,5 åriga psykoterapibehandlingar samt 18 månader efter avslutad behandling med intervju, självskattningsformulär och BMI. Oberoende testpersonal genomför all testning med en stor variation av instrument. Fyra psykoterapeuter, alla tränade i båda behandlingsmetoderna kommer att alternera mellan behandlingarna för att kunna kontrollera för ”terapeutfaktorn”. Samtliga terapiesessioner kommer att ljudbandas för att möjliggöra bedömning av samstämmighet mellan behandlingsmanual och behandling. Rekrytering, datainsamling och behandling pågår.

## **Betydelse**

Det vetenskapliga värdet av studien ligger framförallt i ny kunskap om den relativa effektiviteten i individu-  
alterapi- respektive familjeterapi för unga vuxna patienter med anorexia nervosa. Det ligger ett stort veten-  
skapligt värde i att genomföra behandlingsstudier kring AN eftersom det är ett allvarligt problem med höga  
sjukvårdskostnader och hög mortalitet.

Vi kommer genom studien att högst väsentligt bidra med kunskap kring effektiva behandlingsmetoder med en  
forskning som ligger i den vetenskapliga frontlinjen. Det är också ett stort värde i att bedriva psykosocial forsk-  
ning med rimliga/höga krav på vetenskaplig kontroll på en vanlig behandlingsinstitution. Det förekommer  
mycket kontakter mellan olika ätstörningsverksamheter i Västra Götaland. Vi är övertygade om att resultaten  
kommer att spridas effektivt inom länet men också nationellt och internationellt.

## **Projektets ställning nationellt/internationellt**

Professor Fairburn, Oxford, England, världens ledande auktoritet på behandling av ätstörningar har lämnat  
väsentliga bidrag till val av behandlingsalternativ och forskningsdesign. Det förekommer i dagsläget inga  
randomiserade behandlingsstudier på ätstörningsområdet i Norden. Vårt projekt är unikt i så mening att vi  
ämner studera en relativt liten och mycket belastad patientgrupp kring vilka det endast finns ett fåtal studier  
i världen.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Levin B, Bördal A, Lindström M, Paulson-Karlsson G, **Nevonen L**. Transdiagnostisk Kognitiv-Beteende-terapi för  
Ätstörningar, Behandlingsmanual anorexia Nervosa. Aetolia, supplement nr 1, 2007.

Levin B, Bördal A, Lindström M, Paulson-Karlsson G, **Nevonen L**. Transdiagnostisk Kognitiv-Beteende-terapi för  
Ätstörningar, Behandlingsmanual anorexia Bulimia. Aetolia, supplement nr 2, 2007.

**Huvudman**

Marie Peny-Dahlstrand  
marie.peny-dahlstrand@  
vgregion.se

**Medsökande**

Gunilla Gosman-  
Hedström\*  
Lena Krumlinde-  
Sundholm\*\*  
Anne-Christine Åhlander

\*Handledare

\*\*Karolinska Institutet, Stock-  
holm

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland  
FoU Södra Bohuslän  
FoU Västra Götaland/  
Handikappforskning  
Stiftelsen Petter  
Sifverskiölds minnesfond  
Norrbacka-  
Eugeniastiftelsen

## **Aktivitetsutförande och delaktighet hos barn födda med ryggmärgsbråck**

### ***Performance of activities in daily living and perceived participation in children born with spina bifida***

#### **Sammanfattning**

##### **Bakgrund**

Barn med ryggmärgsbråck har beskrivits som mindre delaktiga i de aktiviteter som är viktiga för att mogna till autonoma vuxna. De har också bedömts ha nedsatt förmåga till planering och initiativ. Rätten till delaktighet för barn och ungdomar med funktionshinder är en ideologisk bas för habilitering i dag. Får en person, som har en begränsning i att initiera, planera och driva en aktivitet, inskränkt delaktighet? Ingen studie med syfte att bedöma upplevd delaktighet i relation till förmåga att genomföra vardaglig aktiviteter har gjorts på denna grupp barn.

##### **Syfte**

Kartlägga förmågan till aktivitetsutförande i dagligt liv hos barn med ryggmärgsbråck och undersöka hur den påverkar den upplevda delaktigheten.

##### **Metod**

###### *Urval:*

Alla barn födda med ryggmärgsbråck (ca 60 barn) födda 1993-1999, boende i Västra Götaland, Värmland och Halland med eller utan hydrocephalus.

###### *Datinsamling:*

Bedömning av aktivitetsutförande med Assessment of Motor and Process Skills (AMPS). Skattning av barnens och föräldrarnas uppfattning av barnets delaktighet med skattningsformulär enligt Granlund och Eriksson, och lärarnas uppfattning av barnens delaktighet med School Function Assessment (SFA) och skattningsformulär enligt Granlund och Eriksson.

###### *Databearbetning:*

- Datan från AMPS-bedömningarna kommer att presenteras deskriptivt grafiskt, och relateras till olika normvärden, men också bearbetas så att samband belyses med olika bakgrundsvariabler som ålder, mobilitet enligt skattningsskala och förekomst av hydrocephalus.
- Den skattade delaktigheten skall beskrivas deskriptivt, barnens egen skattning, lärares skattning, och förälders skattning var för sig. Samband mellan barnets – föräldrarnas och lärarens skattningar skall också studeras.
- Den AMPS profil som barnen får skall jämföras dels med barnens skattning av sin delaktighet och dels lärarnas och föräldrarnas skattning av barnens delaktighet.

Dessa data kommer att bearbetas och presenteras med olika former av korrelationsanalyser för att tydliggöra samband och variationer i data.

**Relevans**

Kunskapen om sambandet mellan förmåga att genomföra aktiviteter och upplevd delaktighet, får stor betydelse för hur stödet till denna grupp barn skall utformas. Genom ökad insikt om vardagsfungerande och delaktighet kan bättre stöd ges för att individen som föds med ryggmärgsbräck skall kunna få ökad självständighet och delaktighet i samhällslivet som vuxen, vilket inte bara kan ses som en vinst för individen utan även för samhället.

**Huvudman**

Paul Uvebrant  
*paul.uvebrant@vgregion.se*

**Medsökande**

Gunnar Braathen  
Anders Christoffersson  
Anne-Berit Ekström  
Kate Himmelmann  
Christer Larsson

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland

**Sammanfattning**

I Västsverige finns genom prof. emeritus Bengt Hagbergs och forskarassistent med. dr. hon. Gudrun Hagbergs forskning ett unikt perspektiv på förekomsten av och bakgrunden till cerebral pares (CP) sedan 1954. Cirka 2 barn per 1000 levande födda får denna diagnos. Mer än 90 % av barnen har en förhöjd muskelspänning (spasticitet/dyskinesi) som kan vara funktionshinder och leda till ledfelställningar och smärtor.

I projektet sker fortsatt analys av förekomst av olika typer av CP, bakomliggande orsaker, förekomst av spasticitet (hastighetsberoende ökning av muskelspänningen) och dyskinesi (avvikande muskelspänning och/eller ofrivilliga rörelser) (Himmelmann 2007a, 2007b), nu i åldersgrupperna födda 1999-2006. Associerade funktionshinder analyseras (Himmelmann 2006). En jämförelse mellan traditionell och nyare klassifikation av spastisk CP göres (SCPE 2000, 2002).

Effekten av behandling med botulinumtoxin på grovmotorisk utveckling undersöks med hjälp av Gross Motor Function Measure. Grovmotoriska utvecklingskurvor konstrueras (Rosenbaum 2002).

Effekten av tidig behandling med botulinumtoxin på utvecklingen av arm- och handmotorik undersöks i en prospektiv studie. Det är ännu inte visat om tidig behandling av spasticitet kan påverka den motoriska utvecklingen på ett för individen gynnsamt sätt, men man har visat att vissa ortopediska operationer kan senareläggas. Utvecklingen av bimanuell förmåga hos de senast undersökta årskullarna 1995-98 tyder på en försämring vilket understryker vikten av utvärdering av behandlingsmetoder.

**Vetenskaplig rapport**

**Publicerade originalartiklar**

Beckung E, Carlsson G, Carlsdotter S, **Uvebrant P**. The natural history of gross motor development in children with cerebral palsy aged 1 to 15 years. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:751-6.

Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, **Uvebrant P**. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Apr;49(4):246-51.

Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, **Uvebrant P**. Bilateral spastic cerebral palsy--prevalence through four decades, motor function and growth. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007 Jul;11(4):215-22. Epub 2007 Feb 15.



**Huvudman**

Gunilla Thunberg  
gunilla.thunberg@vgregion.se

**Finansiärer**

FoU Göteborg och Södra  
Bohuslän

**Att använda samtalshjälpmiddel i hemmet:  
En studie av barn med autismspektrumstörning i olika  
stadier av kommunikationsutvecklingen**

***Using speech-generating devices at home. A study of  
children with autism spectrum disorders at different stages of  
communication development***

**Sammanfattning**

**Syfte**

Huvudsyftet med denna studie var att undersöka om och hur kommunikationen påverkades då barn med autismspektrumstörning fick tillgång till samtalshjälpmiddel i olika aktiviteter i hemmet.

Fyra barn i åldrarna mellan fem och sju år, på olika nivå i kommunikationsutvecklingen, deltog i studien. En familjeorienterad gemensam problemlösningssmodell användes som utgångspunkt för interventionen och i beslutsprocessen vid val av aktiviteter och utformning av hjälpmedelsapplikationer. Barnen och deras föräldrar videofilmades före och under det att samtalshjälpmidlen användes. Videoupptagningarna kodades inom fem dimensioner: roll i turtagning, kommunikativ form, funktion, effektivitet samt engagemang i aktiviteten. En analys av samtalsämnen utfördes också och valda videoavsnitt transkriberades för att illustrera interaktionsmönster.

**Metod**

Aktivitetsbaserad kommunikationsanalys användes som metod för att jämföra kommunikation i de olika aktiviteterna före och under intervention. Intervju med Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) utfördes för samtliga barn innan och efter undersökningsperioden. I den första delstudien jämfördes de fyra barnens resultat med avseende på *kommunikation och kommunikationsutveckling*. Den andra studien fokuserade *aktivitetens inverkan* på kommunikationen. Förändringar i användning av *samtalsämnen och interaktion* mellan barnet och föräldern undersöktes i den tredje studien. Den fjärde studien utfördes av en fallstudie där resultaten från interventionen i *hemmet* jämfördes med användning av samtalshjälpmidlet i en aktivitet i *skolan* (samling).

**Resultat**

Resultaten visade att effektiviteten i kommunikationen ökade i alla aktiviteter för samtliga barn, oavsett kommunikativ nivå. Intervjuerna med VABS visade att barnen utvecklats inom normeringen för barn med autism. Vad gäller de tre aktiviteter som studerades i hemmiljön (måltid, sagoläsning och 'berätta vad som hänt på dagis'), noterades en mer markant ökning av kommunikationseffektivitet då syftet med aktiviteten var kommunikativt snarare än praktiskt. Måltidsaktiviteten, den aktivitet som oftast använts i forskning men då i en klinisk eller pedagogisk miljö, förefaller inte vara lika lämplig att använda i intervention i hemmet.

Instruktionen till föräldrarna att också använda samtalshjälpmidlet i sin kommunikation till barnet medförde en positiv förändring: de kom fysiskt närmare sina barn och de olika momenten och målen i aktiviteterna blev mer synkroniserade. Bilderna och vokabulären i samtalshjälpmidlet föreföll utgöra en gemensam och konkret referensram under kommunikationen.

Samtalsämnesanalysen visade att antalet irrelevanta samtalsbidrag minskade parallellt med att längden på samtalsämnen, dvs. antalet bidrag per samtalsämnessegment, ökade i flertalet av de inspelade situationerna. Jämförelsen av användning av samtalshjälpmedlet i hemmet och i skolan visade att egenskaper i aktiviteten tycktes ha större betydelse för hur samtalshjälpmedlet användes, snarare än miljön. Under samling i skolan och sagoläsning i hemmet intog den vuxne en styrande roll.

### **Slutsats**

Kommunikationen i dessa aktiviteter kom att likna varandra mer än de två aktiviteterna i hemmet. Detta pekar mot följande kliniska implikationer för användning av samtalshjälpmedel i hemmet: samtalshjälpmedel kan öka interaktion och kommunikation mellan barn med autismspektrumstörning på olika nivå och deras föräldrar, men det verkar också finnas behov av att ge föräldrarna mer kunskap om interaktion och kommunikationsstrategier.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Thunberg, G.**, Ahlsén, E., & Dahlgren Sandberg, A. Children with autistic spectrum disorders and speech-generating devices: communication in different activities at home. *Clinical Linguistics and Phonetics* 2007 Jun;21(6):457-79.

**Huvudman**

Anna Öhman  
anna.ohman@vgregion.se

**Medsökande**

Jennie Stensby

**Finansiärer**

FoU Göteborg och Södra  
Bohuslän  
Petter Silfverskiölds  
minnesfond  
Stiftelsen Samariten

## **Vilken betydelse har träning av styrka hos barn som behandlas för congenital muscular torticollis**

### **Sammanfattning**

På sjukgymnastiken har vi på senare år haft en stor ökning av barn som remitteras pga. congenital muscular torticollis (CMT). År 2006 remitterades mer än 100 barn de flesta av dem med tydlig imbalans i muskelfunktion. Barn med CMT har en typisk felställning av huvudet där huvudet sidböjs mot den affekterade muskeln och roteras år den motsatta sidan. Skallasymmetri är vanligt förekommande, även ansiktsasymmetri vid långvarig felställning av huvudet.

Vid kvarstående felställning av huvudet är det risk för kvarstående skall- och ansiktsasymmetrier och på lång sikt kan detta påverka livskvaliten. Tidigare studier har visat på en signifikant kvarstående muskelimbalans när träning av muskelfunktion/styrka inte ingår i behandlingen.

Barnen i studien randomiseras till en av tre olika grupper.

Grupp 1: Träning i hantering

Grupp 2: Träning i hantering samt specifika övningar

Grupp 3: Lika som grupp 2 men träning även med hjälp av sjukgymnast två ggr/vecka.

Vi förväntar vi oss att få kunskaper som kan förbättra behandling för barn med CMT, riktlinjer för viken form av träning och dosering som är lämplig.

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Licenciatavhandling**

Congenital muscular torticollis

**Huvudman**

Eva Billstedt  
eva.billstedt@vgregion.se

**Medsökande**

Åsa Ellefsen  
Carina I Gillberg  
Christopher Gillberg\*  
Hanna Kampmann

*\*Handledare*

**Finansiärer**

Vetenskapsrådet  
Vilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

## **Children with autism grow up. Use of the DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication disorders) in population-based cohorts**

### **Abstract**

#### **Objectives**

Examine the prevalence and outcome of autism in child and adult population cohorts using the Diagnostic Interview for Social and Communication disorders (DISCO).

#### **Method**

The Faroe Islands school population aged 7-18 years (n=7689) was screened for autism and cases raising suspicion were examined and tested. Parents were interviewed using the DISCO. Clinical diagnoses were established on the basis of all available information. Prevalence rates for autistic disorder, atypical autism and Asperger syndrome were calculated. The autism outcome was looked at in 3 partly overlapping population cohorts of individuals (n=120) diagnosed in childhood as suffering from autism or atypical autism from the region of Göteborg, Sweden. They were re-examined at ages 17-40 years, 13-22 years after diagnosis. Parents and carers were interviewed using the DISCO. Strict operationalised criteria for outcome were used. Diagnostic stability over time was analysed. Symptom profiles on the basis of the DISCO were reviewed and background factors contributing to outcome in adult age were assessed. Aspects of Quality of Life were examined.

#### **Results**

The prevalence of autism, atypical autism and Asperger syndrome in the Faroe Islands child population was 0.56%. The boy:girl ratio was 4.8:1. The DISCO was very useful in eliciting the information needed for a correct clinical diagnosis. The overall outcome of autism in the Göteborg population was psychosocially poor with few adults leading independent lives. Mortality was high (5%) and seemed to be associated with medical disorders including epilepsy. All but one of the individuals included in the follow-up study (n=108) still met criteria for autism or atypical autism. A small subgroup showed better psychosocial outcomes. They had all had some spoken language at age three years. Those with a childhood diagnosis of atypical autism tended to be diagnosed with autism at follow-up. The correspondence between clinical diagnoses and DISCO algorithm diagnoses was very good. The level of intellectual functioning showed a significant shift downwards. A subgroup deteriorated in adolescence. According to DISCO results, social, communication, and sensory impairment problems typical of the childhood period were still present at very high rates in late adolescence and adult life. Quality of Life seemed to be relatively good in some cases in spite of the poor overall psychosocial outcome. Early communication skills and IQ predicted aspects of outcome.

## **Discussion**

The DISCO is a useful instrument for diagnosis and follow-up of individuals with autism spectrum conditions. Combined with clinical examination of the individuals themselves, the DISCO yields important diagnostic and symptom information needed for appropriate diagnosis in childhood and for clinical review of diagnosis and symptom load in adolescence and adult life. The prevalence of autism in the Faroe Islands was very similar to that reported for autism in other parts of the world. The outcome of autism in the Göteborg cohort was psychosocially very poor, but life quality did not generally appear to be at a correspondingly low level. However, an important minority had very poor quality of life. The Faroe Islands cohort included relatively much higher functioning individuals than did the Göteborg group, which included cases diagnosed 15-30 years ago. The Faroe Islands cohort may have a very different prognosis, and the outcome findings from the Göteborg study can only be generalized, if at all, to other populations with autism diagnosed before the 1990s, when diagnostic concepts and criteria were more narrow than they are today.

## **Conclusions**

Autism is not a very rare disorder. Outcome in severe cases with intellectual impairment is psychosocially poor (with little or no independence in adult life), but life quality can be good even in such cases. The DISCO is a very helpful instrument for diagnosis in childhood and in adult life and can be used for follow-up of symptom profiles and problem assessment before and after adolescence.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Billstedt E**, Gillberg IC, Gillberg C. Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Nov;48(11):1102-10.

Ellefsen A, Kampmann H, **Billstedt E**, Gillberg IC, Gillberg C. Autism in the Faroe Islands: an epidemiological study. *J Autism Dev Disord*. 2007 Mar;37(3):437-44.

**Huvudman**

Mats Cederlund  
mats.cederlund@vgregion.se

**Medsökande**

Eva Billstedt  
Carina I Gillberg  
Christopher Gillberg\*  
Bengt Hagberg

*\*Handledare*

## Boys with Asperger syndrome grown up. A longitudinal follow-up study of 100 cases more than five years after original diagnosis

### Sammanfattning

#### Introduction and aims

In 1981, the diagnostic label of Asperger Syndrome (AS), was coined after the Austrian paediatrician Hans Asperger, by the English psychiatrist Lorna Wing, who reintroduced his 1944 work about “die autistischen Psychopathen im Kindesalter”, so as to have a concept for relatively high functioning individuals with problems in the “autism spectrum”. Little is known about the risk factors and outcome of AS and whether or not they are different from those of autism.

The present study were to examine:

- (1) A large number of background and associated factors in AS.
- (2) How aims of the different kinds of background factors influence IQ, neuropsychological skills, and psychomotor development in males with AS.
- (3) The outcome of AS in males, and compare it to that of a similarly aged group of males with autism; and (4) to what extent males with AS acknowledge problems related to their diagnosis, and agree with their parents on these matters.

#### Subjects and methods

Medical records of 100 clinical cases of males with AS diagnosed at least five years prior to the present study were searched for information concerning background and associated factors. Sub-grouping in accordance with operationalised “pathogenetic” factors was attempted, and the influence of sub-group on psychomotor development, IQ, and degree of autism spectrum problems was investigated. These 100 males (and their parents) were approached for inclusion in a follow-up study. Seventy-six of the families participated in this in-depth study.

The individuals with AS were evaluated at neuropsychiatric examinations, neuropsychological testing, and by interview schedules and questionnaires, some of which were used with their parents as well. Those 70 males with AS whose parents/carers had been given the Diagnostic Interview for Social and Communication disorders were compared with 70 males with autism of similar age. Specific outcome criteria were used taking into consideration, employment, education/vocational training, independent living, and peer relations.

#### Results and Discussion

Mean age at original diagnosis was 11.3 years. In 28 cases there was a strong suspicion of autism spectrum problems in close relatives, 12 of whom had been formally diagnosed with autism or AS. Some pre- and perinatal risk factors were much more common than in the general population.

No definite clue as to “pathogenesis” could be established in 13%. Intellectual ability was average, and more than half the group had a verbal over performance IQ difference of 15 points or more at original diagnosis, consistent with so called Non-Verbal Learning Disability (NVLD). However, at follow-up fewer than 20% had indications of NVLD. For the AS cases followed up diagnosis and overall IQ were stable over time. However, 12% no longer met criteria for an autism spectrum disorder. Overall outcome was good in 27% of cases, but 26% had a very restricted life, with no occupation/activity and no friends.

Outcome in the autism group was significantly worse, possibly due to the much lower IQ in this group. The males with AS had a good understanding of their own problems in some areas, but disagreed with their parents regarding some core AS symptoms. In spite of the much better outcome than in the autism group, prognosis in clinical cases of AS appears to be restricted as compared with individuals at the same IQ-level in the general population. However, given the lack of a general population comparator group, no generalized conclusions can be drawn in this respect.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

**Cederlund M**, Hagberg B, Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome and autism: a comparative longitudinal follow-up study more than 5 years after original diagnosis. *J Autism Dev Disord.* 2008 Jan;38(1):72-85. Epub 2007 Mar 6.

**Huvudman**

Susanna Danielsson  
*susanna.danielsson@vgre-  
gion.se*

**Medsökande**

Thomas Ahlsén  
Christopher Gillberg  
Ulrika Johansson  
Ingrid Olsson  
Bertil Rydenhag  
Suzanne Steffenburg  
Gerd Viggedal

**Finansiärer**

Föreningen Margaretha-  
hemmet  
GlaxoSmithKline  
Linnea och Josef Carlssons  
stiftelse

## **Terapieresistent epilepsi och autism - påverkas autistiskt beteende av epilepsikirurgisk interven- tion?**

### **Sammanfattning**

**Bakgrund**

Vid terapieresistent epilepsi kan vissa barn erbjudas neurokirurgisk intervention med goda resultat avseende anfallsfrekvensen. En stor del av dessa barn har neuropsykiatriska funktionshinder, t ex autismspektrumtillstånd (autism spectrum disorder, ASD). Vid ASD föreligger funktionsstörningar omfattande kommunikation, samspel och begränsningar avseende beteenden och intressen. Majoriteten har ett bestående funktionshinder genom livet och få människor med ASD och utvecklingsstörning som barn kan leva oberoende liv som vuxna. Samtidig förekomst av kognitiva svårigheter och epilepsi kan påverka hur det går på sikt. Kunskapen kring hur epilepsikirurgi påverkar autistiskt beteende är i sin linda.

**Syfte**

Att beskriva symtom inom autismområdet hos barn med terapieresistent epilepsi, som utreds inför ställningstagande till epilepsikirurgi eller vagusnervstimulering, före och efter interventionen och undersöka hur barnens symptom påverkas. Metoder: Barn med terapieresistent epilepsi som remitteras för utredning inför epilepsikirurgisk intervention på Sahlgrenska Universitetssjukhuset genomgår barnneuropsykiatrisk utredning. De barn som har ASD blir aktuella för studien. Före och två år efter kirurgisk intervention fylls validerade frågeformulär i av föräldrarna som också medverkar i en 2-4 timmar lång diagnostisk intervju avseende symtom inom autismområdet medan barnet genomgår en autisminriktad lekobservation.

**Betydelse**

Studien kan leda till en möjlighet att uttala sig om prognos efter operation avseende symtomen inom autismområdet. Om dessa barn inte påverkas negativt - utan snarare positivt - styrker det behovet av att tidigare identifiera barnen med svår epilepsi som kan vara behjälpta av epilepsikirurgisk intervention.

### **Vetenskaplig rapport**

**Publicerade originalartiklar**

Johansson M, Billstedt E, **Danielsson S**, Stromland K, Miller M, Granstrom G, Flodmark O, Rastam M, Gillberg C : "Autism spectrum disorder and underlying brain mechanism in the oculoauriculovertebral spectrum". *Dev Med Child Neurol* 2007;49:280-8.

Stromland K, Miller M, Sjogreen L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E, Gillberg C, **Danielsson S**, Jacobsson C, Andersson-Norinder J, Granstrom G. "Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors". *Am J Med Genet A*. 2007;143:1317-25.



**Huvudman**

**DART**

Margret Buchholz  
*margret.buchholz@vregion.se*

**Medsökande**

Ingrid Mattsson Müller  
Margaretha Olstam\*  
Lage Persson

*\*Sprida kommunikationscenter,  
Örebro*

**Finansiärer**

Allmänna Arvsfonden

## **”Messa” med symboler - möjligheter för personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter att använda SMS**

***Text messaging with picture symbols - a possibility for AAC users and people with cognitive impairments***

### **Sammanfattning**

Detta projekt är treårigt och inriktar sig på att personer med kognitiva funktionshinder, på egna villkor, ska få ökade möjligheter att använda ny teknik som blivit självklarheter för andra samhällsmedborgare utan funktionshinder – såsom SMS, mobiltelefoni, skicka digitala bilder m.m. Projektet pågår mellan 2007 och 2009 och drivs av FUB, Hjälpmedelsinstitutet och DART.

Under 2007 kommer åtta personer med kognitiva och kommunikativa funktionshinder att få prova ut handdatorbaserade kommunikationshjälpmedel med SMS-funktion. Projektet kommer att samarbeta med personernas arbetsterapeut/logoped som får utbildning och handledning. Hjälpmedlen som kommer att användas är ImageTalk, MicroRolltalk och Handifon.

### **Summary**

Pocket computers and mobile phones offer possibilities for communication and cognitive support for many of us; for example text messaging (SMS), calendars and reminders. The possibilities for AAC-users to access these tools differ widely, and there is a lack of knowledge concerning use and adaptations.

The aim of this project is to increase the possibilities for persons with cognitive impairments to use SMS with picture symbols. 8 users are equipped with a phone-/pocket computer-based device which has been individually adapted. Their networks are given education and support during a year. The work will be evaluated all along the project time and some educational material within a website will be created by the project group.

## **SAMTALSMATTA Översättning och utvärdering av Talking Mats™ – en metod för ökat självbestämmande<sup>1</sup>**

### **Huvudman**

#### **DART**

Ulrika Ferm<sup>1</sup>

[ulrika.ferm@vgregion.se](mailto:ulrika.ferm@vgregion.se)

Mats Lundäl<sup>2</sup>

[mats.lundalv@vgregion.se](mailto:mats.lundalv@vgregion.se)

### **Medsökande**

Margret Buchholz<sup>2</sup>

Eva Holmqvist<sup>2</sup>

Mia Tengel-Jöborn<sup>1</sup>

Maja Sigurd-Pilesjö<sup>1</sup>

### **Finansiärer**

Allmänna Arvsfonden<sup>1</sup>

EU<sup>2</sup>

### **Sammanfattning**

Samtalsmatta – Talking Mats – är en metod och ett redskap som utvecklats av logoped Joan Murphy och Lois Cameron m fl. på Stirling University i Skottland ([www.talkingmats.com](http://www.talkingmats.com)). En samtalsmatta är en matta med vilken personer som har kommunikationssvårigheter får stöd i att uttrycka sina åsikter med hjälp av bilder. Syftet med samtalsmattan är att förbättra möjligheterna för barn, ungdomar och vuxna med kommunikationssvårigheter och kognitiva funktionsnedsättningar att bli mer delaktiga i vardagligt socialt liv och olika sorters beslut. Under 2007-2008 genomför DART, Södra Regionens Kommunikationscentrum i Malmö (SÖK) och Riksförbundet för utvecklingsstörda barn, ungdomar och vuxna (FUB) i Göteborg, ett projekt om samtalsmatta. Projektet har översatt Murphys och Camerons metodbok om samtalsmatta (Ferm, 2007) och kartlagt och dokumenterat användning av samtalsmatta i olika svenska verksamheter och miljöer såsom barn-, ungdoms- och vuxenhabilitering, daglig verksamhet och hemmiljöer. Projektets resultat kommer att redovisas i en svensk rapport och film om samtalsmatta. Detta informationsmaterial kommer att distribueras via Hjälpmedelsinstitutet.

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Projektrapport**

Ferm U. (2007), Talking Mats: En metod som underlättar kommunikation. [Svensk översättning av Murphy, J., & Cameron, L. (2006). Talking Mats: A resource to enhance communication.] Stirling, Skottland: University of Stirling.

### **COGAIN: Communication by Gaze Interaction<sup>2</sup>**

COGAIN är ett nätverksprojekt finansierat via EU. Syftet med projektet är att samla och utveckla kompetens kring ögonstyrning för personer med funktionshinder. Med ögonstyrning menas att styra datorn med blicken istället för att använda mus och/eller tangentbord. Projektet utvecklar ny teknik, förbättrar existerande system och verkar för effektivare integrering av systemen i vardagen. Från Sverige deltar DART och företaget Tobii Technology.

Mer information om COGAIN-projektet finns på DARTs webbplats på: [www.dart-gbg.org/INFOSIDOR/AKTUELLFOU.HTML#COGAIN](http://www.dart-gbg.org/INFOSIDOR/AKTUELLFOU.HTML#COGAIN) eller på COGAIN:s hemsida på adressen [www.cogain.org](http://www.cogain.org).

### **Huvudman**

#### **DART**

Katarina Mühlenbock  
*katarina.muhlenbock@vgregion.se*

### **Medsökande**

Eva Holmqvist  
Mats Lundälv  
Ingrid Mattsson Müller  
Lage Persson

### **Finansiärer**

EU-programmet eTEN

### **Sammanfattning**

NavigAble är ett webbaserat system som skapats för att erbjuda nya vägar till tillgängligt webbinnehåll för personer med rörelsehinder och kommunikationssvårigheter. Det innehåller en uppsättning tjänster, som både förbättrar webbgränssnittet och tillhandahåller verktyg för kommunikation och interaktion.

Projektets kärna är en europeisk marknadsvalidering i de deltagande länderna Italien, Spanien, Sverige och Grekland. Hypotesen är nämligen att olika kulturella förhållningssätt till funktionshinder och olika strukturer för hälso- och sjukvårdssystem i olika europeiska länder påverkar en bredare spridning av tjänsterna i deras nuvarande utformning. Man implementerar också nytt informations- och undervisningsmaterial i varje deltagande land.

### **Summary**

NavigAble is an internet-based system aimed to provide an innovative way to access web content to children and youths affected by motor, mental and communicational disabilities. It offers a cluster of telecommunication services designed, on one side, to enhance web interface and content accessibility and, on the other, to supply communication and relation tools.

The core of this project is a complete European market validation of the already running services involving Italy, Spain, Sweden and Greece, because different cultural approaches to disabilities and different structure of the health and social systems in different European countries may strongly affect a wide diffusion of the services as they are implemented today. Localisation activities consisting of selection of national educational material and websites to include in the validation are also part of the project.

**Huvudman**

**DART**

Gunilla Thunberg  
gunilla.thunberg@vgregion.se

**Medsökande**

Ann Ander\*  
Anneli Bergström\*\*

*\*Stroke Forum, SU/Sahlgrenska  
och ordförande i Afasiföreningen,  
Göteborg*

*\*\*Rehabkliniken, SÄS*

**Finansiärer**

Allmänna Arvsfonden

**Sammanfattning**

Komm-A är ett tvåårigt projekt som stöds av Allmänna Arvsfonden och som inleddes hösten 2007. Projektet har som mål att öka möjligheter för personer med afasi att kunna kommunicera och vara delaktiga i samhället med hjälp av AKK i form av en kommunikationsbok. Det består av en utvecklingsdel, en provnings- och utvecklingsdel och slutligen en informationsdel. En projektgrupp bestående av representanter från Afasiföreningen i Göteborg, klinisk afasiverksamhet i Västra Götalandsregionen samt DART- kommer inledningsvis att formeras och träffas regelbundet för att planera och leda arbetet under projektets gång.

De specifika målen med Komm-A är:

- Utveckla olika mallar till kommunikationsbok som finns lättillgängliga på Internet
- Utveckla informations- och kursmaterial om AKK och kommunikationsbok till 1) logopederna i klinisk verksamhet 2) afasiföreningar/studieförbund
- Utvärdera dels:
  - 1) användning/nyttan av boken i:
    - a) klinisk verksamhet samt
    - b) förenings/cirkelverksamhet som riktar sig till personer med afasi
  - 2) utbildningsinsatser/material

**Huvudman**

Ingrid Emanuelson  
*ingrid.emanuelson@vgregion.se*

**Medsökande**

Ewa Dahl

**Finansiärer**

Cancer och trafikskadades  
riksförbund

## Femårsuppföljning av barn/ungdomar med lätt traumatisk hjärnskada (hjärnskakning): en populationsbaserad, kontrollerad studie av livskvalitet och kognitiva restsymptom

### Sammanfattning

Fem år efter genomgången hjärnskakning har 192 barn som skadades och bodde i Borås kommun erbjudits uppföljning i form av en enkätundersökning. Samma oskadade kontrollgrupp som användes för fem år sedan har också besvarat samma frågor. Enkäterna har rört besvär, allmänt hälsotillstånd och hälsorelaterad livskvalitet.

Av de 192 skadade barnen svarade 62 på enkäten om besvär (38 kontroller), Enkäten om det allmänna hälsotillståndet och livskvaliteten besvarades av 72 barn och 80 föräldrar (26 barn och 30 föräldrar i kontrollgruppen).

Det visade sig att barnen som för fem år sedan drabbades av en hjärnskakning hade statistiskt signifikant fler symptom vad avsåg ljudkänslighet, ljuskänslighet, yrsel, talsvårigheter, simultankapacitet, minne, ångest, huvudvärk och nackvärk än den friska kontrollgruppen som var matchad för ålder och kön.

Vidare sågs hos de skadade barnen jämfört med de oskadade:

1. En statistiskt signifikant nedsatt fysisk förmåga
2. Statistiskt signifikanta begränsningar socialt som berodde på känslomässiga svårigheter
3. Statistiskt signifikanta sociala begränsningar pga. fysisk ohälsa

Föräldrarna till de skadade barnen rapporterade:

1. Statistiskt signifikant avvikande beteende eller uppförande jämfört med de oskadade barnen
2. Statistiskt signifikant sämre självkänsla eller nöjdhet med "jaget" hos de skadade barnen jämfört med de oskadade

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

Fyrberg Å, Marchioni M, **Emanuelson I**. Severe acquired brain injury: rehabilitation of communicative skills in children and adolescents. *Int J Rehabil Res* 2007 Jun; 30(2):153-7.

Holmqvist Andersson E, **Emanuelson I**, Björklund R, Stålhammar D. Mild traumatic brain injury and the impact of early intervention on late sequelae: a randomized controlled trial. *Acta neurochir* 2007 feb 149(2);151-9.

Borg J, **Emanuelson I**, af Geijerstam J-L, Hall P, Larsson E-M, Leitz W, Löfmark R, Oredsson S, Ränzlöv E, Siemund R. Hjärnskakning; Övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? Uppdatering av SBU rapport 153, SBU, Stockholm 2007.

**SBU:s projektgrupp**, Oredson S, af Geijerstam J-L. Hjärnskakning-övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? Uppdatering av SBU-rapport 153- en systematisk litteraturöversikt. Läkartidningen 2007; nr 24-25, sid 1912-15.

**Huvudman**

Tord Ivarsson  
tord.ivarsson@vgregion.se

**Medsökande**

Anders Broberg  
Christopher Gillberg  
Pehr Granqvist

**Finansiärer**

Söderström Königska  
forskningsstiftelsen

## Anknytningsstörningar och brister i reflekterande förmåga vid depressiv störning, tvångssyndrom och bland normala ungdomar

### Sammanfattning

Barn och ungdomar är beroende av sina föräldrar för omvårdnad och för behov av närhet och kärlek. Föräldrarna har dessutom varit deras viktigaste lärare och modeller för att handskas med problem av olika slag. I hälsa och sjukdom är föräldrarna barns och ungdomars viktigaste stöd.

Tre grupper tonåringar med svår psykopatologi (depression, tvångssyndrom, samt depression plus tvångssyndrom) och en för kön och ålder matchad normalgrupp undersöks vad gäller anknytningsorganisation och förmågan att reflektera över anknytningsrelationer.

### Depressiva störningar

Depressiva störningar är ett vanligt problem hos tonåringar i både kliniska populationer (30-60%) och i normalpopulationer (8-16%). Episoder av depressiv störning är vanligen korta men påverkan på funktionsförmågan är stor och risken för återfall är betydande, inklusive, enligt flera studier, återfall i vuxenåren.

Stressande livshändelser, genetiska faktorer, andra psykiska störningar och familjefaktorer är viktiga bakgrundsfaktorer till utveckling av depressiv störning. Flickor i tonåren drabbas 3-4 gånger så ofta av depressioner som pojkar.

### Tvångssyndromet

Tvångssyndromet är en störning med tvångstankar och tvångshandlingar som är vanligare än man tidigare trott (1-3%) i barn- och ungdomsåren. Tvångssyndromet har sannolikt dels genetiskt släktskap med tics/Tourette's syndrom men koppling till affektiva sjukdomar och infektion med betahemolytiska streptokocker har även visats.

Relationen till föräldrarna har stor betydelse för sjukdomsförloppet eftersom föräldrarna är barnets/tonåringens främsta stöd vad gäller bemästrandet av ångest/obehag som är förknippat med syndromet. Det finns idag inga tillfredsställande studier vad gäller familjens betydelse vid tvångssyndromet.

### Anknytningsteorin

Anknytningsteorin är en på empirisk forskning grundad teori om familjereaktioner och föräldrars betydelse för barns utveckling, har befrämjat utvecklingen av valida och reliabla mätmetoder, t.ex. den av Mary Main utvecklade semistrukturerad intervju som belyser intervjupersoners anknytningserfarenheter (Adult Attachment Interview - AAI).

Intervjufrågorna riktar personens uppmärksamhet mot anknytningsrelaterade erfarenheter varvid personens erfarenheter och förmåga att hantera och integrera sina tankar, känslor och minnen kan värderas. Dessutom kan man belysa personens möjlighet att förstå interpersonella skeenden och att fungera på ett rationellt och integrerat sätt i relationer (reflekterande förmåga). Brister i denna förmåga kan vara en riskfaktor för psykopatologi.

Intervjuerna skrivs ut ord för ord och har analyserats av en oberoende ”blind” bedömare.

Sammanfattningsvis visar studien väsentliga skillnader i de tre kliniska grupperna där förekomst av depression är sammankopplad med olösta trauma eller förluster (depression utan OCD) eller enbart förluster (Depression med OCD) medan patienter med enbart OCD huvudsakligen ”avfärdar” betydelsen av anknytningsrelationer. Skolungdomar hade en anknytningsorganisation som i allt väsentligt överensstämmer med andra rapporterade.



### Huvudman

Tord Ivarsson

*tord.ivarsson@vgregion.se*

### Medsökande

Karin Melin

### Finansiärer

Vilhelm och Martina

Lundgrens Vetenskapsfond

Åke Wibergs stiftelse

### Sammanfattning

Tvångssyndrom (obsessive compulsive disorder; OCD) är ett inte ovanligt psykiatriskt tillstånd (prevalens: 1-3%) som har ett kroniskt förlopp och ofta medför avsevärt lidande och en betydande grad av invalidisering. I ungefär hälften av fallen debuterar OCD i barndomen vilket innebär stor risk att den normala utvecklingen av personligheten och olika färdigheter hämmas. Symtomen innefattar repetitiva, påträngande tankar med obehagligt eller hotfullt innehåll (obsessioner) samt ritualistiska beteenden såsom repetitivt upprepande (t ex gå genom dörrar eller omläsning/omskrivning) och överdriven renlighet.

Behandling med kognitiv beteendeterapi och Serotonin återupptagande läkemedel har god respektive måttlig effekt i det korta perspektivet. Långtidsresultaten är dåligt utforskade och optimal "dos" av KBT är okänt. En meta-analys av uppföljningsstudier visar att 60% hade kvarstående symptom, varav 1/3 i sub-klinisk och 2/3 med kliniskt signifikant lidande och nedsatt funktionsförmåga.

I studien undersöker vi sjukdomsbilden, samsjuklighet samt olika korrelat och studerar hur detta påverkar sjukdomsförloppet utifrån ett naturalistiskt perspektiv hos fem årskohorter patienter som följs upp under tre år. I vissa delstudier samarbetar vi med andra forskare.

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

K. Melin and T. Ivarsson. Longterm naturalistic outcome of Obsessive- Compulsive Disorder (OCD): A 6-12 month follow-up study (In progress) Congress proceeding IACAPAP 2006, ESCAP 2007.

**Huvudman**

Maria Joahansson  
maria.johansson@pediat.gu.se

**Medsökande**

Gudrun Nygren  
Maria Råstam Bergström

**Finansiärer**

Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond

## **Psykometriska egenskaper hos den svenska versionen av Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders-11 (DISCO-11)**

*The Swedish version of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO-11): psychometric properties*

### **Sammanfattning**

#### **Bakgrund**

Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO-10) är ett omfattande intervjuformulär för diagnostik av neuropsykiatriska störningar, med speciellt fokus på autismspektrumtillstånd. Förälder eller annan närstående vårdgivare intervjuas. DISCO-10 har tidigare översatts till svenska av Johansson och Gillberg (2001). Både den engelska och svenska versionen av DISCO-10 har visat sig ha mycket goda psykometriska egenskaper och en unik förmåga att fånga upp mildare grader av autismspektrumtillstånd. En förbättrad engelsk version, DISCO-11, finns nu tillgänglig.

#### **Syfte**

Vi avser att översätta DISCO-11 till svenska samt genomföra en studie av psykometriska egenskaper (interbedömar-reliabilitet samt validitet) hos denna översättning.

#### **Metod**

Femtio barn som remitterats till Barnpsykiatriska enheten vid Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus med misstanke om skiftande neuropsykiatrisk problematik fördelas av en mottagningsköterska i grupper om ca 1/3 med misstänkt autismspektrumtillstånd, 1/3 med misstänkt ADD (Attention Deficit Disorder)/ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) och 1/3 med "övrigt" (Tourette syndrom, selektiv mutism etc.).

Interbedömarreliabiliteten uppskattas genom att två bedömare närvarar vid intervju av föräldrar/annan närstående vårdgivare till ovanstående 50 barn med DISCO-11. De båda bedömarna poängsätter varje fråga oberoende av varandra (en bedömare ställer frågor samt poängsätter vårdgivarens svar, medan den andra bedömaren sätter poäng utifrån att lyssna).

Lämpliga statistiska analyser, s.k. kappa-analys och "cross-tables", av interbedömarreliabiliteten planeras. Validiteten kommer att granskas genom att "DISCO-11-diagnosen" för vart och ett av dessa 50 barn jämförs med den diagnos som erhålls vid den kliniska utredningen. Statistisk analys av validiteten kommer att ske medelst frevensanalys och logistisk regressionsanalys.

#### **Betydelse**

Rätt sorts pedagogik och bemötande har stor betydelse för utvecklingen hos barn med neuropsykiatriska störningar. För detta är korrekt diagnostik en förutsättning. Att välja rätt typ av instrument samt medvetenhet om bristerna hos det instrument som används är av stor betydelse vid all sorts diagnostik. Eftersom diagnostik av autism och andra neuropsykiatriska störningar inte kan ske utifrån specifika fysikaliska avvikelser eller laboratorieanalyser krävs observationsskalor och intervjuformulär.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

**Johansson M**, Billstedt E, Susanna D, Strömmland K, Miller M, Granström G, Flodmark O, Råstam M, Gillberg C. (2007) Autism spectrum disorders and underlying brain mechanisms in the oculoauriculovertebral spectrum. *Developmental Medicine and Child Neurology* 40:280-8.

### Huvudman

Svenny Kopp  
svenny.kopp@vgregion.se

### Medsökande

Christopher Gillberg\*  
Kristina Berg Kelly\*

*\*Handledare*

### Finansiärer

Göteborgs Läkeställskap

### Sammanfattning

Projektet ämnar öka kunskapen om flickor med neuropsykiatriska svårigheter (autism, AD/HD, Tourette's syndrom).

1999-2001 pågick en stor undersökning av 100 klinikflickor 3-18 år gamla med svårigheter inom social interaktion/kommunikation, uppmärksamhet, inlärningssvårigheter och/eller tics. 2002-2003 undersöktes en kontrollgrupp flickor 7-16 år gamla. Undersökningen av de 100 flickorna var omfattande och multidimensionell (barnpsykiater, pedagog, sjukgymnast, psykolog och kurator). De 60 kontrollflickorna utreddes på samma sätt och med samma instrument som klinikflickorna. Sextio av de 100 klinikflickorna alla med FSIQ > 70 matchade i ålder med de 60 kontrollflickorna. Fyrtiosex av klinikflickorna hade autism som huvuddiagnos och 46 flickor AD/HD som huvuddiagnos.

Bearbetning av utredningsresultaten har pågått sedan 2004 med jämförelse mellan flickor med AD/HD och flickor med autism och med flickor utan några svårigheter alls.

#### Huvudman

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

#### Medsökande

Margareta Jennische  
Ingrid Olsson  
Gerd Viggedal

#### Finansiärer

Föreningen  
Margarethahemmet  
Linnéa och Josef Carlssons  
stiftelse  
Orion Pharma  
Stiftelsen Svenska  
Epilepsiförbundet

## Kognition och språk hos förskolebarn med epilepsi

### *Speech, language and cognition in preschoolers with epilepsy*

#### Sammanfattning

En studie av förskolebarn med epilepsi men utan andra kända utvecklingsavvikelser från en regional kohort omfattande Göteborgsregionen och Borås har genomförts. Tal, språk och kognition har undersökts och relaterats till barnens epilepsi.

**Syfte:** Att undersöka om de barn med epilepsi, som inte har andra kända utvecklingsavvikelser, ändå har mindre synliga svårigheter, som på sikt kan leda till svårigheter i skolan.

#### Metod

Tjugo sexåriga barn födda 1998 och 1999 från Göteborgsregionen och Borås, som inte hade tidigare kända utvecklingsavvikelser, har hittats via EEG-registret på Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. De har undersökts av logoped med ett omfattande testbatteri beträffande tal-, språk- och auditiv förmåga och av neuropsykolog beträffande intelligens och neuropsykologiska funktioner. Resultaten har sedan relaterats till några epilepsivariabler: partiell eller generaliserad epilepsi, ålder vid sjukdomsdebut, hur länge barnen haft epilepsi och antal mediciner de får.

#### Resultat

Studien visar, att barn med epilepsi men utan andra tidigare kända utvecklingsavvikelser har normal verbal intelligens och normal språkförståelse, men däremot finns svårigheter med munmotorik och artikulation, med ordfinnande, och med begynnande läsförmåga. De har också visuoperceptuella svårigheter, och är långsamma både i verbala och visuella uppgifter. Auditiv uppmärksamhet och auditivt minne är också påverkade. De barn som får flera epilepsimediciner har större svårigheter inom några av de undersökta förmågorna.

#### Slutsats

Förskolebarn med epilepsi men utan andra utvecklingsavvikelser, har svårigheter som är mindre tydliga, men som drabbar framför allt artikulation och expressiv språkförmåga, men också med visuoperception, uppmärksamhet och minne, trots en normal verbal begåvning. Det finns risk för att de får svårigheter i skolan om inte detta uppmärksammas, bland annat med läs- och skrivinlärningen. Barnen behöver därför undersökas noggrant i förskoleåldern, och logoped bör ingå i utredningsteamet.

## Summary

Twenty preschool children with epilepsy but otherwise expected normal development from a regional cohort and 30 matched reference children were assessed for speech, language and neuropsychological function.

The results show that children with epilepsy have more difficulty than matched reference children with expressive language ability such as oral motor ability, articulation, rapid word retrieval and emerging literacy. They also have more difficulty with visuoperceptual ability, but not with verbal comprehension and verbal intelligence. Auditory attention and memory are also affected. Children receiving more than one antiepileptic drug have more difficulty with some of the measures. Children with epilepsy with otherwise expected normal development may still encounter difficulties that could affect later school achievement.

**Huvudman**

Elisabet Wentz  
elisabet.wentz@vgregion.se

**Medsökande**

Anne-Berit Ekström  
Louise Hakenäs-Plate  
Lena Samuelsson  
Mår Tulinus

**Finansiärer**

Göteborgs Läkaresällskap  
Per och Mandis Molins  
Minnesfond  
Vårdalinstitutet  
Wilhelm och Martina  
Lundgrens Vetenskapsfond 2

## **Dystrofia myotonika hos barn och ungdomar - neuropsykiatrisk problematik och neuro- psykologisk profil**

### ***Myotonic dystrophy in children and adolescents - neuropsychiatric problems and cognitive functioning***

#### **Sammanfattning**

Dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är främst en neuromuskulär sjukdom, men drabbar även många andra organ såsom t ex hjärta, mag-tarmkanalen, CNS och ögon. Äftligheten är autosomalt dominant till följd av en trinukleotid-expansion i dystrofia myotonika proteinkinase genen (DMPK) på kromosom 19 (19q13). Mutationens storlek tilltar när gendefekten överförs till nästa generation, s.k. anticipation. Maternell äftlighet medför oftast en allvarligare sjukdomsbild i nästa generation än när repetitionen överförs paternellt. CNS-påverkan medför förutom kognitiva svårigheter även neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, hypersomni och speciella beteendevikelser.

I vårt projekt kommer samtliga kända barn och ungdomar med DM1 i Västra Götaland, Halland och Skåne, för närvarande 58 individer, har erbjudits att delta. Neuropsykiatrisk undersökning har utförts med hjälp av strukturerad intervju med föräldrar och observation och filmning av barnet/ungdomen. Neuropsykolog har använt välkända och vedertagna instrument för att bestämma den kognitiva nivån. Föräldrarna har intervjuats med hjälp av två strukturerade instrument, ett gällande patientens funktionsförmåga i vardagen, Vineland, och ett avseende autismspektrumstörning, ADI-R.

Studien har resulterat i en publicerad artikel "Autism Spectrum Disorders in Myotonic Dystrophy type 1. A Study on 57 Individuals with Congenital and Childhood Forms", med Anne-Berit Ekström som försteförfattare.

#### **Summary**

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is one of the most common inherited neuromuscular diseases. It is an autosomal dominant disorder, caused by an expansion of a CTG triplet repeat in the DMPK gene. The aims of the present study were to classify a cohort of children with DM1, to describe their neuropsychiatric problems and to investigate the cognitive and adaptive level, to estimate the size of the CTG expansion, and to correlate the molecular findings with the neuropsychiatric problems. Fifty-seven children and adolescents (26 females; 31 males) with DM1 (CTG repeats >40) were included in the study. The following instruments were used: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Vineland Adaptive Behaviour Scales, Five to Fifteen, Griffiths Mental Development Scales, and the Wechsler Scales.

## **Gen-miljö interaktioner vid autism - en studie på individer med thalidomid-embryopati i Sverige**

### ***Gene-environment interactions in autism - a study on individuals with thalidomide embryopathy in Sweden***

#### **Huvudman**

Elisabet Wentz  
[elisabet.wentz@vgregion.se](mailto:elisabet.wentz@vgregion.se)

#### **Medsökande**

Eva Billstedt  
Christopher Gillberg  
Maria Johansson  
Marilyn Miller  
Carmela Miniscalco  
Kerstin Strömland

#### **Finansiärer**

National Institutes of  
Health, US

#### **Sammanfattning**

I en tidigare studie på 84 personer med thalidomid-embryopati i Sverige, fann man att fyra av dessa hade autistiskt syndrom (AS). Målsättningen med den tidigare studien var inte att specifikt studera autism, och därför fann man bara mycket svåra fall. I härvarande studie kommer vi att screena den svenska populationen med thalidomid-embryopati med avseende på autismspektrumtillstånd (AST). Screeningen utförs av Elisabet Wentz, som använder Asperger Syndrome Diagnostic Interview (ASDI). Blodprov för DNA-analys har tagits. Cirka 30 individer (utav drygt 100 personer med thalidomid-embryopati i Sverige) har screenats och i tre fall kan en AST-diagnos misstänkas. Dessa personer kommer att undersökas ytterligare med hjälp av Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) och begåvningsstest (WAIS).

Målsättningen med studien är att utföra DNA-test för att undersöka om vissa genotyper är associerade med utfall vid exponering för thalidomid.

#### **Summary**

In a previous study on 84 cases of thalidomide embryopathy in Sweden, four individuals had an autistic disorder (AD). The aim of the previous project was not specifically to study autism, and therefore only clear-cut cases were found. In the present study we want to screen the Swedish population with thalidomide embryopathy regarding AD and other autism spectrum conditions (ASC). The screening is conducted by Elisabet Wentz by using the Asperger Syndrome Diagnostic Interview (ASDI). Blood samples in order to perform DNA-analyses have been collected. So far approximately 30 individuals (out of about 100 individuals) have been screened and in three cases a diagnosis of ASC is suspected. These individuals will be further investigated by using Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and standardised psychological IQ-testing (WAIS).

The aim of the study is to perform DNA-analyses to test whether particular genotypes are related to outcome of environmental exposures in thalidomide.



**Huvudman**

Elisabet Wentz  
*elisabet.wentz@vgregion.se*

**Medsökande**

Eva Billstedt  
Gunnar Fransson  
Björn Kadesjö  
Agneta Nydén

**Finansiärer**

Unga Vuxna-projektet vid  
BNK  
Vinnvård\*  
Vårdalinstitutet

*\*Huvudsökande: Annika  
Dahlgren-Sandberg*

## **Internet-baserat stöd och coaching till unga vuxna med neuropsykiatrisk problematik**

***Communication technology-based support for adolescents and young adults with ADHD, autism spectrum conditions and Tourette's disorder***

### **Sammanfattning**

I Sverige tillbringar många unga vuxna personer mycket tid framför datorn. Med hjälp av datorn sköter man studier/arbete, söker kunskap, upprätthåller sociala kontakter, spelar spel m.m. Då individer med de neuropsykiatriska funktionshindren ADHD, autismspektrumtillstånd (AST) och Tourettes syndrom (TS) många gånger har svårt att använda sig av och tolka kroppsspråk (ögonkast, mimik och gester), tycker många att datorn underlättar kommunikationen. Sociala kontakter är ofta komplicerat för denna grupp med unga vuxna. För många är det svårt att komma i tid till läkarbesök, och det är också vanligt att man har stora igångsättningssvårigheter och därför aldrig lyckas komma i väg till ett avtalat besök. Information och stöd via internet borde därför tilltala unga vuxna med ADHD, AST eller TS.

Intresset och kunskapen kring unga vuxna personer med ADHD, AST och/eller TS är relativt nytt. Få behandlingsstudier, som inte berör medicinering, har gjorts.

Det primära syftet är att utveckla en modell för internet-insatser i form av stöd och coaching till unga vuxna individer med ADHD, AST och/eller TS. Effekten av internet-insatserna ska utvärderas.

Unga vuxna personer med neuropsykiatriska tillstånd (fyra individer i varje behandlingsomgång), i åldrarna 16-25 år ska under en åttaveckorsperiod få coaching via internet ("instant messaging-system" samt messengerfunktion). Två timmar varje vardag kommer de unga vuxna personerna att erbjudas stöd och coaching av psykolog och/eller pedagog med stor erfarenhet av personer med ADHD, AST och/eller TS via internet. Om behovet av kontakt inte är så brådskande (och under helger) kan kontakten också ske via messengerfunktionen. Innan behandlingen med det internet-baserade stödet inleds, kommer de unga vuxna personerna att få utbildning om hur man använder det internet-baserade stödet. Avsikten med det internet-baserade stödet till unga vuxna individer med ADHD, AST och/eller TS är att minska symptomatologin och vårdbehovet samt att individen ska öka sin förståelse för hur han/hon själv fungerar.

Före och efter åttaveckorsperioden kommer de unga vuxna att fylla i självsvarsformulär gällande quality of life, självkänsla, känsla av sammanhang, och ångest- och depressionssymptom.

En kontrollgrupp med personer med ADHD, AST och/eller TS, matchade för ålder och kön, kommer att bli undersökta på samma sätt som probanderna och därefter bli erbjudna två besök hos en terapeut. De undersöks ånyo efter åtta veckor.

Den primära outcome-variabeln kommer att vara quality of life.

## Summary

Autism spectrum conditions (ASC), attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette's disorder (TD) are perhaps the most pertinent examples of childhood onset neuropsychiatric disorders. The prevalence ranges from 1.1 % in TD, 1.2 % in ASC to 3-5 % in ADHD in school age children. ASC are pervasive disorders, which persist throughout life. The symptoms of ADHD can decline during adolescence and early adulthood. Nevertheless, a recent population based study from the United States reported an adult ADHD prevalence of 4.4 %. In terms of TD, the prevalence is probably 10 times greater in children and adolescents than in adults.

The aim of the study is to evaluate the effect of communication technology-based support for adolescents and young adults with ADHD, ASC and TD.

Adolescents and young adults with ADHD, ASC and TD will be recruited from Child neuropsychiatry clinic, Queen Silvia's children hospital in Göteborg, and from social services and schools collaborating with the clinic.

The young adults (4 individuals in each treatment group) will be offered web-based coaching. The coaching will be executed by therapists specialised in adolescents and young adults with ADHD, ASC and TD. Two hours each weekday during eight weeks the young adults will be able to contact the coaches over the internet. Questions to the coaches, where reply is not expected immediately but within 48 hours, can be addressed by using a messenger system. The participants will be offered two visits to one of the coaches during the eight-week period.

Before and after the eight-week period of coaching, the young adults will complete self-report questionnaires regarding quality of life, self-esteem, sense of coherence, and symptoms of anxiety and depression.

A control group with ADHD, ASC and/or TD, matched for age and sex, will be assessed at the same time as the probands and thereafter they will be offered two visits to a therapist. They will be assessed again after eight weeks. The treatment will be repeated with a new group of probands and controls.

The main outcome measure will be quality of life.

**Huvudman**

Elisabet Wentz  
elisabet.wentz@vgregion.se

**Medsökande**

Eva Billstedt  
Björn Kadesjö  
Agneta Nydén  
Maria Råstam Bergström

**Finansiärer**

Unga Vuxna-projektet vid  
BNK

## ReMemo - datorbaserad arbetsminnesträning för unga vuxna med ADHD. En pilotstudie

### *ReMemo – computer-based training of working memory for young adults with ADHD. A pilot study*

#### Sammanfattning

Syftet är att utvärdera en datorbaserad behandlingsmodell för att förbättra arbetsminne, uppmärksamhet, impuls kontroll och förmåga att reglera sin aktivitet för unga vuxna med ADHD.

Vetenskaplig frågeställning: Kan behandling med ReMemo ha en positiv effekt på ADHD-symptom hos unga vuxna individer med ADHD?

Vid barnneuropsykiatriska enheten (BNK), Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg, löper ett projekt under år 2007 och 2008, som vänder sig till unga vuxna (16 till 25 år) med bland annat ADHD.

Tjugo individer med ADHD och centralstimulantiabehandling och tjugo individer med ADHD utan centralstimulantiabehandling, i åldrarna 17-25 år, ska i ett pilotprojekt få datoriserad arbetsminnesträning (ReMemo, utarbetat av företaget Cogmed). Programmet, som ursprungligen utarbetats för barn med ADHD (då kallat RoboMemo), har anpassats efter vuxna. Personen med ADHD ska genomgå fem veckors behandling, fem dagar per vecka, 45 minuter per dag, med ReMemo.

**Villkoret för att få delta i arbetsminnesträning med hjälp av ReMemo** är att de unga vuxna personerna har ADHD. I hemmet måste man ha tillgång till en dator där ReMemo kan installeras (alternativt kan behandlingen ske på skoltid och att skolan förser individen med dator). Personer med tilläggsproblematik i form av psykosjukdom, pågående depression, pågående missbruk eller svår psykosocial problematik (t ex kriminalitet) kan inte delta i studien.

De unga vuxna personer, som ska delta i ReMemo, kommer att genomgå psykiatriska intervjuer och neuropsykologisk testning innan behandlingen inleds, direkt efter behandlingen samt tre månader efter behandlingens slut. En kontrollgrupp bestående av 20 individer med ADHD, som inte får behandling med ReMemo, ska också genomgå neuropsykologiska testningar vid tre tillfällen.

#### **De viktigaste undersökningsvariablerna kommer att vara:**

- ADHD svårighetsgrad
- Arbetsminne
- Planeringsförmåga
- Slutledningsförmåga
- Grad av depressiva symptom
- Grad av ångestsymptom

Den primära outcome-variabeln är blockrepetition, ett test som mäter visuospatialt arbetsminne, som inte tränas i ReMemo-programmet.

## Summary

Previously the general opinion was that the course of ADHD was favourable in most cases. However, the follow-up studies from recent years indicate that approximately half of the individuals with ADHD exhibits clinically significant symptoms of ADHD in adulthood (Rasmussen & Gillberg, 2000, Faraone & Biederman, 2005). Adult ADHD often require pharmacological therapy. However, only approximately half the group of individuals with adult ADHD benefits from medication (Maidment, 2003). In a randomised controlled study on children with ADHD, the children trained their working memory (WM) (an executive function, which usually is affected in individuals with ADHD) by using a computer program (RoboMemo, constructed by Cogmed). At follow-up the children had improved their WM, but also the typical ADHD symptoms; attention, hyperactivity and impulsivity had been positively affected. The effect size corresponded to the treatment with psychostimulants, the drugs of choice in ADHD (Klingberg et al, 2005).

The aim of the present study is to evaluate a computer program to increase executive functions, attention, activity regulation and impulsivity in young adults with ADHD.

Twenty individuals with ADHD and psychostimulants and twenty individuals with ADHD without psychostimulants, between age 17 and 25 years, will participate in a pilot study on computerized training of WM. The computer program, called ReMemo, is a further development of RoboMemo. Individuals with ADHD will undergo a five-week treatment, five days a week, 45 minutes a day, by using ReMemo.

The young adults will be examined by using psychiatric interviews and neuropsychological tests before treatment, immediately after treatment, and three months later. A control group consisting of 20 individual with ADHD, who are not treated with ReMemo, will also undergo neuropsychological assessments at three occasions.

### ***The main parameters to assess will be:***

- ADHD severity
- WM
- executive functions
- degree of depressive symptoms
- degree of anxiety symptoms

The primary outcome measure will be block span, a test measuring visuospatial WM, which has not been trained in the ReMemo program.

**Huvudman**

Elisabet Wentz  
*elisabet.wentz@vgregion.se*

**Medsökande**

Tommy Björkman  
Lars Hansson  
Bertil Lundberg\*

*\*Doktorand*

**Finansiärer**

Vårdalinstitutet

## **Stigma – erfarenheter av psykisk hälsa**

### ***Stigma – experiences regarding mental health***

#### **Sammanfattning**

Ett flertal studier under det senaste decenniet visar att individer med psykisk ohälsa uppfattas som farliga, aggressiva och irrationella. Dessa negativa attityder kan bidra till en ökad risk för social isolering. Fördomar bland personer som arbetar med personer, som lider av psykisk ohälsa, gör att individens möjligheter att integreras i samhället försämras. Dessutom har massmedia ansvar för hur psykisk ohälsa uppfattas av folk i allmänhet. Ett huvudsakligt mål inom psykiatrisk forskning är att identifiera och minska stigma bland personer med psykisk ohälsa.

I denna studie (ett avhandlingsarbete av doktorand Bertil Lundberg) är målsättningen att öka vår kunskap om stigma bland personer med psykisk ohälsa och att undersöka vilka faktorer, både individuella och omgivningsrelaterade, som är associerade med en känsla av att vara avvisad och nedvärderad/diskriminerad. Dessutom undersöks vilka strategier individer använder för att tackla avvisande och nedvärdering/diskriminering.

Sammanlagt 200 individer med aktuell eller tidigare kontakt med psykiatrisk vård har intervjuats med avseende på erfarenheter av avvisande och nedvärdering/diskriminering. Sociodemografiska data och information om global funktion, antal vårdtillfällen på psykiatrisk klinik, empowerment, socialt nätverk, och quality of life inhämtades också. Preliminära resultat visar att personer med högre global funktion upplevde mindre nedvärdering/diskriminering. Med avseende på erfarenhet av avvisande fann man ett samband med global funktion, antal vårdtillfällen på psykiatrisk klinik och aktuell kontakt med socialtjänsten.

Studien har resulterat i två publicerade artiklar “Sociodemographic and clinical factors related to devaluation/discrimination and rejection experiences among users of mental health services” och “The influence of stigma, empowerment, and social network on subjective quality of life among persons with mental illness”, där Bertil Lundberg är försteförfattare. Lundbergs avhandling kommer att bestå av fyra artiklar. Elisabet Wentz är bihandledare för samtliga fyra arbeten.

#### **Summary**

Several studies during the last decades show that individuals with mental illness are perceived as dangerous, aggressive and irrational. These negative attitudes can contribute to an increased risk for social isolation. Prejudice among people working with individuals with mental illnesses deteriorates the individual's possibilities to be integrated in society.

In addition, the mass media have responsibility for how individuals with mental illness are perceived. A major goal in mental health research and policy is to identify ways to reduce stigma among persons with mental illness.

The aims of the doctoral theses are to increase our knowledge on stigma among individuals with mental illness and to investigate what factors, both individual and environmental, are associated with a feeling of being rejected and devaluated/discriminated. Further to investigate what strategies individuals use to cope with rejection and devaluation/discrimination.

A total of 200 subjects in current contact with mental health services or with earlier experiences of this were interviewed regarding beliefs about devaluation/discrimination and rejection experiences. Sociodemographic data and information on global functioning, empowerment, social network, and quality of life were also collected.

Preliminary results show that subjects with a higher degree of global functioning perceived less devaluation/discrimination. With regard to rejection experiences associations were found between rejection experiences and global functioning, number of admissions to inpatient psychiatric care and current contact with social services.

## **Vetenskaplig rapport**

### **Publicerade originalartiklar**

Lundberg B, Hansson L, **Wentz E**, Björkman T. Sociodemographic and clinical factors related to devaluation/discrimination and rejection experiences among users of mental health services. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Apr;42(4):295-300. Epub 2007 Feb 13.

## Tidig identifikation av symptom vid autism – en internationell samarbetsstudie

### *Can autism be detected at 4 months? A prospective study of ten Swedish children as part of an international collaboration project*

#### Huvudman

Elisabet Wentz  
[elisabet.wentz@vgregion.se](mailto:elisabet.wentz@vgregion.se)

#### Medsökande

Christopher Gillberg  
Bibbi Hagberg  
Eva Ullstadius

#### Finansiärer

Stiftelsen Drottning Silvias  
Jubileumsfond

### Sammanfattning

Denna internationella samarbetsstudie (Sverige, Storbritannien, USA och Israel) har syftat till att tidigt kunna identifiera symptom vid autism. I Sverige har vi därför följt en grupp av 10 barn, alla småsyskon till barn med autism, från spädbarnsåldern fram till skolåldern (6-8 års ålder). Då syskon till barn med autism själva löper en risk på 5-10 % att drabbas av autism, bedömdes denna "högriskgrupp" lämplig att studera med avseende på tidiga symptom vid autism. Barnen har rekryterats sedan 1994 via Enheten för barnneuropsykiatri (BNK).

Samtliga 10 barn har undersökts vid fyra, 14 och 24 månaders ålder. De har då filmats tillsammans med en förälder och med en försöksledare. I filmsituationen har förälder eller försöksledare testat barnets förmåga till socialt spel, imitation, empati, blickkontakt, pekförmåga, lekförmåga och låtsaslek. Barnen har vid samtliga tillfällen även genomgått en utvecklingsbedömning (Bayley Mental scale) samt en läkarundersökning. Fyra barn har filmats även vid 6-8 veckors ålder.

Föräldrarna har dessutom fått fylla i ett självsvarsformulär om tidiga symptom vid autism (CHAT) vid 14 och 18 månaders ålder. Vid 24 månader har åtta av 10 barn genomgått en språklig test (Reynell) med logoped. Vid 36 månader har föräldrarna fått genomgå en omfattande strukturerad intervju (ADI-R) angående symptom på autism. Mellan fem och sju års ålder har barnen sedan följts upp med självsvarsformulär till föräldrarna angående symptom på autism (ASQ, baserat på frågor från ADI-R). Föräldrarna har även fyllt i ett screeningformulär ("5-15") gällande symptom på olika barnneuropsykiatriska störningar såsom ADHD/DAMP, Tourette syndrom/andra ticssjukdomar, inlärningssvårigheter och autismspektrumstörningar. Barnen har då varit mellan sex och åtta år gamla.

### Summary

The aim of this international collaboration project (Sweden, Great Britain (under the guidance of professor Simon Baron-Cohen, Cambridge) USA (under the guidance of professor Marian Sigman, UCLA) and Israel) has been to study early signs of autism, from age four months, in a group of children at risk for developing autistic disorder.

In the Swedish study ten children, all younger siblings of individuals with autistic disorder, were video recorded at age four, 14, and 24 months. The Bayley scale of infant development was administered at the same occasions. At the video recording the child had to perform tasks concerning imitation, spontaneous play and social referencing.

From 14 months of age the sessions included tasks of empathy and joint visual attention. At 24 months the children were assessed regarding speech and language (Reynell).

The caregiver completed the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) at age 14 and 18 months, and at 36 months of age an interview pertaining to autistic traits (ADI-R) was performed with the caregiver. The ASQ, a short questionnaire version of the ADI-R, was completed by the parents when the children were between 4.8 to 7.1 years of age. "Five to fifteen", a parental screening questionnaire regarding ADHD and related neurodevelopmental disorders, was administered when the children had a mean age of seven years.



## **Perifer luftvägssjukdom hos barn**

### *Peripheral airway disease in children*

#### **Huvudman**

Per Gustafsson  
*per.gustafsson@vgregion.se*

#### **Medsökande**

Anders Lindblad  
Karin Mellgren

#### **Finansiärer**

ALF

### **Sammanfattning**

Flera allvarliga lungsjukdomar hos barn drabbar tidigt och i hög grad de perifera (små) luftvägarna och är svåra att upptäcka med konventionella metoder. Sökanden har etablerat en enkel metod (inertgasutsköljning; **MBW**) som hos barn i alla åldrar med hög känslighet påvisar störd funktion i små luftvägar.

1. a) För att hindra tidiga lungskador vid cystisk fibros (**CF**) och åtföljande snabb sjukdomsprogress måste bakterieväxt i lungorna upptäckas före skolåldern. I studien undersöks om MBW kan användas som återkommande screeningmetod för att bedöma vilka patienter som vid lungsköljning kan ha bakterier och inflammation i lungan. b) Retrospektivt undersöks om MBW lika säkert som HRCT påvisar lungskador och progress hos barn med CF.

2. Bronkopulmonell dysplasi (**BPD**) är en kronisk lungsjukdom i de mest perifera luftvägarna hos extremt prematura barn. Alla barn med BPD och kontroller som tidigare undersökts neonatalt följs upp vid 5-8 års ålder med MBW och spirometri för att fastställa graden av lungskada när lungorna är färdigutvecklade.

3. Stamcellstransplantation (**SCT**) är en etablerad behandling för barn med svåra maligna sjukdomar och immundefekter. En livshotande komplikation är graft-versus-host (**GvH**)-sjukdom i lungorna som drabbar de små luftvägarna. Lung-GvH är svår att påvisa med vanliga metoder. Alla barn (ca 10-15/år) som genomgår SCT i Göteborg under tre års tid följs prospektivt med MBW utöver konventionell lunguppföljning i syfte att utvärdera frekvens och tidpunkt för lung-GvH.

### **Vetenskaplig rapport**

#### **Publicerade originalartiklar**

**Gustafsson P.** Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:168-76.

Lum S, **Gustafsson P**, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, Castle R, Hoo AF, Price JF, Ranganathan S, Stroobant J, Wade A, Wallis C, Wyatt H, Stocks J. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout vs. raised volume tests. *Thorax*. 2007;62:341-7.

Goksor E, Amark M, Alm B, **Gustafsson P**, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007;96:1030-5.

Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, **Gustafsson P**, Hall GL, Hantos Z, Healy MJ, Jones MH, Klug B, Lodrups Carlsen KC, McKenzie SA, Marchal F, Mayer OH, Merkus PJ, Morris MG, Oostveen E, Pillow JJ, Seddon PC, Silverman M, Sly PD, Stocks J, Tepper RS, Vilozni D, Wilson NM; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.

**Gustafsson P**. Periferiniu kvėpavimo taku funkcijos ivertinimas naudojant inertiniu duju isplovimo buda (Peripheral airway function assessed by multiple-breath inert gas washout – review of methods and clinical studies). *Vaiku Pulmonologija Ir Allegilogija*. 1007 m Spalis. X tomas, Nr.2 (ISSN 1392-5261)

Khalid Y, Mellgren K, Fasth A, Lindblad A, **Gustafsson P**. Kan inertgasutsköljning möjliggöra tidig diagnos av obliterativ bronkiolit efter allogen stamcellstransplantation? *Läkartidningen* 2007;104;3373-6.

Wickman M, Gustafsson P. Vinklat om behandling av astma hos barn. *Läkartidningen* 2007;104;3902.

## Översikter

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, **Gustafsson P**, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. [Interpretative strategies for lung function tests] *Rev Mal Respir*. 2007;24:2S83-108. Review. French.

MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, **Gustafsson P**, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. [Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung] *Rev Mal Respir*. 2007;24:2S65-82. Review. French.

Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, **Gustafsson P**, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. [Standardization of the measurement of lung volumes] *Rev Mal Respir*. 2007;24:2S51-64. Review. French.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgo F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, **Gustafsson P**, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. [Standardisation of spirometry] *Rev Mal Respir*. 2007;24:2S27-49. Review. French.

Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, **Gustafsson P**, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. [General considerations for lung function testing] *Rev Mal Respir*. 2007;24:2S15-25. Review. French.

## Barnoperation Barnanestesi Barn-IVA

### Huvudman

Krister Nilsson  
krister.nilsson@vregion.se

### Medsökande

Barbro Ekström-Jodal  
Sylvia Göthberg  
Angela Hansson  
Håkan L Karlsson  
Ove Karlsson  
Eva Kokinsky  
Lars Edvard Larsson  
Birgitta Romlin  
Kerstin Sandström

### Finansiärer

ALF  
AGA Linde Gas  
Therapeutics AB  
Göteborgs Läkaresällskap

**Barnanestesi och intensivvård: från högspecialiserad vård till vardag - från kirurgi i hjärt-lungmaskin, respiratorvård, lungrekrytering, pulmonell hypertension till bedömning och behandling av smärta**

*Paediatric anaesthesia and intensive care: from specialised care to everyday practice - a large field for research in small patients; lung recruitment, pulmonary hypertension, postoperative cardiac function, pain and sedation, regional anaesthesia*

## Sammanfattning

Ansökan avser ett samlat projekt för Anestesi och intensivvårdsområdet på Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus. Den avser dels projekt som drivs inom Anestesi och Intensivvårdsområdet, dels i samarbete med andra huvudmän inom forskningsområden med gemensamma patientgrupper.

### **Respiratorbehandling av barn**

Syftet är att optimera respiratorbehandling för små barn med avseende på lungrekrytering, PEEP och hämodynamisk påverkan. Vi har genomfört djurstudier med lavageutlöst lungskada i smågrismodell. Proceduren utförs i CT med kontinuerlig respirations- och cirkulationsmonitorering. Den experimentella serien ligger till grund för en planerad klinisk studie. Resultaten har omedelbar tillämpning i klinisk rutin.

### **NAVA-”Neurally adjusted ventilatory assist”**

NAVA innebär att nervaktiviteten i diafragmamuskeln används för att styra respiratorn. I en pilotstudie gav NAVA förbättrad andningssynkroni, lägre luftvägstryck och kortare respiratortid. Vi avser, att jämföra NAVA med konventionell respiratorstyrning på späda barn. NAVA kan minska riskerna för komplikationer av respiratorbehandling.

### **Hjärtsvikt, natriuretiska peptider, hjärtkirurgi**

En pågående studie avser, att hos barn med hjärtmissbildning, belysa om mätning av hjärtpeptider (BNP, ANP) ger information om graden av hjärtsvikt och om nivåer av BNP kan användas för att bedöma behov av operation. Studien avser därtill värdera optimal princip för perioperativ hjärtviktsbehandling.

### **Inhalation av prostacykliner för behandling av pulmonell hypertension**

Vi avser att jämföra inhalerat, nebuliserat prostacyclin med kontinuerlig inhalation av NO i samband med hjärtkirurgi på späda barn. Båda metoderna används för behandling mot pulmonell hypertension av vuxna och äldre barn. För detta krävs utveckling av tekniken för inhalation av prostacykliner.

### **Behandling av procedursmärta**

Syftet är att undersöka om lustgasinhalation ger adekvat analgesi och sedation vid smärre ingrepp och att undersöka om komplementära metoder såsom musik bidrar till minskad stress/oro och minskat behov av analgetika. Efter en pilotstudie pågår nu en multicenterstudie för att belysa barns upplevelse vid och en vecka efter knäledsinjektion.

## Summary

### *Ventilator treatment in children*

The aim is optimising ventilator treatment in children by studies of the influence of lung recruitment, PEEP-titration and haemodynamics. Experimental studies with CT-control in piglets is a background for a clinical study in children.

### *NAVA-Neurally adjusted ventilatory assist*

NAVA uses the diaphragmatic neuronal activity for ventilator triggering. In a pilot study we found improved ventilator synchrony, lower pressures and a shorter need for ventilator support. NAVA will be compared to conventional pneumatic triggering in small children.

### *Cardiac failure-natriuretic peptides-paediatric cardiac surgery*

The aim is to investigate the role of natriuretic peptides for evaluation and treatment of pre- and perioperative cardiac failure and methods for inotropic support in paediatric cardiac patients.

### *Inhalation of nebulised prostacyclines for pulmonary hypertension*

The aim is, after development of the methods for nebulisation, to compare intermittent inhalation of nebulised prostacyclines with continuous inhalation of NO for treatment of pulmonary hypertension in young cardiac patients.

### *Procedural pain*

The aim is to investigate if inhalation with nitrous oxide or the use of complementary methods such as music can reduce anxiety and pain for minor procedures.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

Romlin B, Petruson K, **Nilsson K**. Moderate superficial hypothermia prolongs bleeding time in humans. Acta Anaesthesiol Scand. 2007; 51:198-201.

Åmark K, Ekroth R, **Nilsson K**, Sunnegårdh J, Söderberg B. Myocardial substrates in children with congenital heart disease: relationship to substrate supply, age, growth and desaturation. Acta Paediatr. 2007; 96:1677-80.

**Huvudman**

Stefan R Nilsson  
stefan.r.nilsson@vgregion.se

**Medsökande**

Berit Finnström<sup>1</sup>  
Eva Kokinsky<sup>1,5</sup>  
Karin Enskär<sup>2,3,4,5</sup>  
Berit Finnström<sup>2</sup>  
Carina Hallberg<sup>5</sup>  
Kate Himmelman<sup>4</sup>  
Gunilla Johansson<sup>4</sup>  
Britt-Marie Karlsson<sup>3</sup>  
Eva Kokinsky<sup>2,3</sup>  
Ulrica Nilsson<sup>3</sup>  
Eva Norling<sup>3</sup>  
Ann-Christine Renning<sup>5</sup>

**Finansiärer**

FoU Västra Götaland<sup>1,2</sup>  
Barnklinikernas fond/SU<sup>1,2</sup>  
Cancer och trafikskadades  
riksförbund<sup>5</sup>  
Ebba Danelius stiftelse<sup>1,2,3</sup>  
Majblomman<sup>4</sup>  
Mölnlycke Healthcare<sup>5</sup>  
Petter Silverskiölds  
Minnesfond<sup>4</sup>  
Stiftelsen Sigurd och Elsa  
Goljes Minne<sup>1,2</sup>  
Västsvenska barncancerför-  
eningen<sup>1,2</sup>  
Wilhelm och Martina Lund-  
grens Vetenskapsfond<sup>1,2,3</sup>

**The FLACC behavioural scale for procedural pain assess-  
ment in children aged 5-16 years<sup>1</sup>**

**Sammanfattning**

Målet med studien var att validera en observationsskala (FLACC) vid procedursmärta. I studien deltog 80 barn, 5-16 år, som genomgick venpunktion eller venportsnål inom dagkirurgi eller barnonkologi. Resultatet visade att observationsskalan FLACC hade en god överensstämmelse med smärtintensitet men korrelerade sämre med den emotionella dimensionen av smärta.

**The Use of Virtual Reality for Needle-related Procedural  
Pain and Distress in Children and Adolescents in a  
Paediatric Oncology Unit<sup>2</sup>**

**Sammanfattning**

Målet med studien var inriktat mot att undersöka hur barn och ungdomar upplever att använda Virtual Reality (VR) vid en nål-relaterad procedur. Det var 42 barn och ungdomar, 5-18 år, som ingick i studien och 21 deltagare fick använda interventionen icke-immersiv VR i samband med en nål-relaterad procedur. Alla barn och ungdomar i interventionsgruppen intervjuades efteråt och samtliga 42 deltagare värderade sin smärta med ett skattningsinstrument. I tillägg mättes deras puls och en forskare använde observationsskalan FLACC för att utvärdera smärtbeteendet. Resultatet visade få signifikanta skillnader men barnen och ungdomarna upplevde att de blev positivt distraherade med icke-immersiv VR.

**Musik som sinnesstimulering vid dagkirurgiska  
procedurer<sup>3</sup>**

**Sammanfattning**

Studien undersöker upplevelsen och effekten för barn och ungdomar, 7-16 år, när de vaknar till anpassad musik (MusiCure) efter ett dagkirurgiskt ingrepp. Datainsamling pågår och intervjuer, skattningsinstrument samt frågeformulär används för att utvärdera syftet.

**Taktil beröring som postoperativ behandling på Regionala  
barn- och ungdomshabiliteringen i Göteborg<sup>4</sup>**

**Sammanfattning**

Studien undersöker effekten av taktil beröring för barn och ungdomar med cerebral pares, 3-18 år, i samband med sjukgymnastik. Smärtskattningsinstrument, saliv-kortisol och frågeformulär används vid datainsamlingen.

**Interaktiv visualisering som sinnesstimulering vid  
såromläggning<sup>5</sup>**

**Sammanfattning**

Målet med studien är inriktat mot att undersöka hur barn, 5-10 år, upplever att använda interaktiv visualisering vid såromläggning. Det genomfördes en omfattande projektplanering under 2007 inför studiestarten våren 2008.