



Cecilia Janér

Barnkliniken, Clincium, HU

Disputation 9.9.2016
Helsingfors universitetOpponent: Hugo Lagercrantz,
Karolinska Institutet
Handledare: Sture Andersson
och Olli Pitkänen

Absorption av lungvätska hos nyfödda barn: molekylära mekanismer och reglering

Det nyfödda barnets adaptation till yttrevärlden förutsätter att de under fostertiden vätskefyllda lungorna kan fyllas med luft. En otillräcklig absorption av lungvätska leder till pulmonell adaptationsstörning, särskilt hos måttligt prematura barn (födda graviditetsvecka 34^{0/7} till 36^{6/7}), men också hos barn födda under tidig fullgången graviditet, dvs. graviditetsvecka 37^{0/7}–38^{6/7}. Hos små prematurer (födda < 32 veckor) bidrar ett överskott av lungvätska till andnings-svårigheter orsakade av surfaktantbrist (RDS). Planerat kejsarsnitt ökar risken för andningssvårigheter.

Såväl vid prematur födelse som vid planerat kejsarsnitt avviker de hormonella stimuli från en fullgången (≥ 37 graviditetsveckor), vaginell förlossning. Glukokortikoider är av avgörande betydelse och används, administrerade till modern, vid farmakologisk prevention av andningssvårigheter hos små prematurer.

Absorptionen av lungvätskan är beroende av jontransport över luftvägs- och lungepitel. Epitellets natriumabsorption sker via den apikala epiteliäliala natriumkanalen ENaC och basolaterala Na-K-ATPase. Dessa induceras *in vitro* och i djurförsök av glukokortikoider, delvis via serum- and glucocorticoid-induced kinase-1 (SGK1).

Målet för avhandlingen var att hos nyfödda barn: 1) bedöma mängden lungvätska med ultraljud och 2) klargöra glukokortikoiders endogena och farmakologiska reglering av luftvägsepitellets natriumabsorption. Patientmaterialet bestod av 1) 42 fullgångna, friska, 2) 69 fullgångna, 3) 87 barn födda vecka $\geq 34^{0/7}$ och 4) 22 prematurer födda < 34 veckor.

Lungornas innehåll av vätska bedömdes baserat på förekomsten av s.k. B-linjer vid transthorakal ultraljuds-

undersökning. Genuttrycket av ENaC, Na-K-ATPase och SGK1 i celler från näslemhinnan kvantifierades med RT-PCR. Kortisolkoncentrationen i navelblodspasma och saliv bestämdes med ELISA eller tandem-massaspektrometri.

Friska, fullgångna barn förlösta med planerat kejsarsnitt hade vid tre timmars ålder en större mängd lungvätska än vaginellt födda barn. Fullgångna barn födda med planerat kejsarsnitt hade lägre SGK1 vid 1,5 timmes ålder och lägre kortisolkoncentrationer i navelblodet än barn födda vaginellt.

Måttligt prematura barn hade, före tre timmars ålder, en lägre expression av ENaC, Na-K-ATPase och SGK1 i luftvägsepitelet än fullgångna barn. Genernas expression var lägre också hos barn födda graviditetsvecka 37^{0/7}–38^{6/7} än hos barn födda ≥ 39 veckor. Genuttrycket av ENaC korrelerade med kortisolkoncentrationerna i navelblod och saliv.

Genuttrycket av ENaC hos för tidigt födda (< 34 veckor) barn vars mödrar fått en upprepad, preventiv dos av glukokortikoiden betametason skiljde sig inte från placebobehandlade.

En större mängd lungvätska hos barn födda med kejsarsnitt överensstämmer med den ökade risken för pulmonell adaptationsstörning associerad med kejsarsnitt. Detta kan vara relaterat till otillräcklig induktion av ENaC, möjligen delvis via SGK1, och därmed bristfällig lungvätskeabsorption. Även hos måttligt prematura barn och barn födda graviditetsvecka 37^{0/7}–38^{6/7} kan lägre ENaC, Na-K-ATPase och SGK1 bidra till den högre incidensen av andningssvårigheter, visad i epidemiologiska studier, vid dessa veckor jämfört med ≥ 39 veckor. Resultaten stöder praktiken att utföra planerade kejsarsnitt efter graviditetsvecka 39. De klargör fysiologin kring lungvätskeabsorptionen hos nyfödda barn och kan därmed tjäna utvecklingen av behandlingsstrategier för andningssvårigheter.



Anu Laulajainen-Hongisto

Öronkliniken, HUCS

Disputation 27.5.2016
Helsingfors universitet

Opponent: Olli-Pekka Alho,
Uleåborgs universitet
Handledare: Jussi Jero och
Antti Aarnisalo

Komplikationer av mellanörefektioner

Bakgrund

Fastän mellanörefektioner är mycket vanliga och största delen av dem läker väl, en del rentav utan antibiotika, är svåra komplikationer möjliga. Mellanörefektioner kan leda till akuta komplikationer samt till kronisk mellanörefinflammation med akuta komplikationer. Till dessa hör exempelvis mastoidit (inflammation i processus mastoideus i tinningbenet bakom örat), balansstörningar, hörselskador, meningit och intrakraniella abscesser.

Målsättning

I avhandlingen kartlades bakgrundsfaktorer till komplicerad mellanörefektion. Syftet var att förbättra diagnostiken och behandlingen av dessa patienter.

Patienter och metoder

Vi gick igenom journalerna för alla patienter (100 barn, 160 vuxna) som 2003–2012 hade behandlats för komplicerad mellanörefektion eller mastoidit på Helsingfors universitetscentralsjukhus, Kliniken för öron-, näs- och hals-sjukdomar.

Vi gick också igenom journalerna för alla patienter (166) som 1970–2012 hade behandlats för intrakraniella abscesser på Helsingfors universitetscentralsjukhus, Kliniken för neurokirurgi; där ingick också otogena intrakraniella abscesser (18).

En retrospektiv analys av predisponerande faktorer, bakteriologi, behandling och behandlingsresultat gjordes utifrån patientinformationen.

Resultat och slutsatser

Akuta komplikationer av mellanörefektioner är ovanliga i Finland jämfört med andra europeiska länder, men incidensen har ökat det senaste årtiondet.

Bakterieetiologin vid mellanörefektioner som kräver sjukhusvård skiljer sig från bakterieetiologin i öppenvård. Det är viktigt att vara medveten om skillnaderna i bakterieetiologin för att svåra mellanörefektioner ska kunna behandlas effektivt och ytterligare komplikationer undvikas.

Streptococcus pneumoniae var en vanlig patogen, också vid komplicerade mellanörefektioner. Speciellt hos barn med mastoidit hittades mer *Streptococcus pneumoniae* som hade utvecklat resistens mot de antibiotika som vanligen används vid öroninfektioner än hos andra barn eller vuxna. Detta ledde oftare till mastoidektomi än andra patogener.

Streptococcus pyogenes var också en vanlig patogen vid komplicerade mellanörefektioner.

Två av de vanligaste patogenerna i mellanörefektioner i öppenvård, *Haemophilus influenzae* och *Moraxella catarrhalis*, var dock inte vanliga i de komplicerade infektionerna.

Hos vuxna behövdes fler operationer hos patienter med akuta komplikationer av kronisk mellanörefinflammation än hos patienter med akuta komplikationer av mellanörefektioner.

De otogena intrakraniella abscesserna blev mer sällsynta med tiden och de förekom oftast i samband med kronisk mellanörefinflammation och kolesteatom (pärlsvulst).



Alireza Raissadati

Barnkliniken, HUCS

Disputation 7.10.2016
Helsingfors universitet

Opponent: Gerard Martin,
Children's National Health System,
Washington DC, George Washington
University School of Medicine
and Health Sciences
Handledaren: Heikki Sairanen
och Eero Jokinen

Långtidsresultat av pediatrik hjärtkirurgi

De flesta medfödda hjärtfel kräver operativ behandling eller kateterbehandling för att minska patienternas symtom och öka deras livskvalitet. I avhandlingen undersöktes långtidsresultat av hjärtoperationer på barn. Syftet var att utreda hur vårdkvaliteten har utvecklats de senaste årtiondena. Utöver detta undersöktes långtidsresultaten av hjärttransplantationer på barn och den operativa metoden arterial switch (ASO) för korrigerande av transposition av de stora kärlen (TGA).

Patientmaterialet samlades in från den nationella databasen ProCardio. Databasen innehåller information om pediatrika hjärtoperationer som utförts i Finland sedan 1953 på fem universitetssjukhus och på ett kretssjukhus. Patienterna indelades i grupper enligt hjärtfel. Dödsorsakerna delades in i hjärtbetingade och icke-hjärtbetingade. De hjärtbetingade dödsorsakerna delades dessutom in i hjärtsvikt, kardiovaskulära, perioperativa och plötslig död.

Mellan 1953 och 2009 gjordes 13 786 hjärtoperationer på 10 964 pediatrika patienter i Finland. Uppföljningen omfattade 98 procent av dessa patienter. Den operativa mortaliteten för alla operationer var 5,6 procent. Överlevnaden 60 år efter operationen var 70 procent för hela patientmaterialet och 86 procent för kontrollpopulationen. Antalet och andelen operationer på grund av svåra hjärtfel ökade fram mot 2000-talet, medan antalet operationer på grund

av enkla hjärtfel minskade. Både patienternas medelålder vid operationen och den operativa mortaliteten sjönk signifikant bland alla hjärtfelsgrupper. Vidare steg långtidsöverlevnaden bland de patienter som opererades de senaste årtiondena. Den vanligaste dödsorsaken var hjärtsvikt. Antalet dödsfall på grund av hjärtsvikt minskade bland majoriteten av hjärtfelsgrupperna. Antalet plötsliga dödsfall minskade betydligt bland patienter med enkla hjärtfel och TGA, men återstod som en betydande risk bland patienter med enkammahjärta. Jämfört med operationsmetoderna enligt Mustard och Senning minskade ASO på den operativa mortaliteten och ökade på långtidsöverlevnaden. Med ASO förekom inga plötsliga dödsfall. Den operativa mortaliteten vid pediatrika hjärttransplantationer var 10 procent och tioårsöverlevnaden var 68 procent.

Sammanfattningsvis har både den operativa mortaliteten och långtidsresultaten efter operation för medfödda hjärtfel förbättrats de senaste årtiondena. Det finns flera faktorer som bidragit till detta och de viktigaste är framsteg inom diagnostiken, den pre- och postoperativa vården, intensivvården och den kirurgiska tekniken. Sammantaget har dessa faktorer tillåtit tidigare behandling av allt svårare hjärtfel. Antalet plötsliga dödsfall och patienter med hjärtsvikt har minskat betydligt, men de återstår fortfarande som betydande riskfaktorer bland patienter med svåra hjärtfel. Detta understryker behovet för långtidskontroll av patienter med svåra hjärtfel.



Heikki Frilander

Arbetshälsoinstitutet,
Institutet för hälsa och välfärd
och Militärmedicinska centret

Disputationen 2.12.2016
Helsingfors universitet

Opponent: Henrik Kolstad,
Århus universitet
Handledare: Eira Viikari-Juntura
och Svetlana Solovieva

Hälsoproblem hos unga vuxna förutspår senare invalidpension

Hälsobeteende i tidig vuxenålder och längre fram i livet ser ut att påverka sannolikheten för senare ländryggs- och knäsmärta, funktionsbesvär i knäna samt invalidpension. Hälsorelaterade problem, speciellt mentala problem och framför allt samtidiga problem i rörelse- och stödjeorganen och i den psykiska hälsan i tidigt vuxenliv är viktiga prediktiva faktorer för invalidpension. Studiens källpopulation utgjordes av ett nationellt representativt slumpmässigt urval av 2 843 18–80-åriga män. Uppgifter om männen i Värnpliktsregistret länkades med data från undersökningen Hälsa 2000 och data från Folkpensionsanstalten och Pensions-skyddscentralen.

Under de fyrtio år, 1967–2006, som undersökningen omfattade ökade de finländska beväringarnas användning av hälso- och sjukvårdstjänster i allmänhet avsevärt, och i synnerhet besöken på grund av problem i rörelse- och stödjeorganen samt med den psykiska hälsan. Den andel av beväringarna som uppsöker hälso- och sjukvården minst en gång under beväringstiden på grund av psykiska problem eller problem både med rörelse- och stödjeorganen och med den psykiska hälsan tredubblades. En majoritet av beväringarna besökte mottagningen minst en gång under tjänstgöringstiden på grund av problem i rörelse- och stödjeorganen, oftast var det frågan om problem i de nedre extremiteterna och ländryggen.

Viktindexet både i uppbådsåldern och senare i livet var en prediktiv faktor för radierande smärta i ländryggen, knäsmärta och funktionsbegränsningar i knäna senare i livet. Män som i ungdomen var lindrigt obesa och senare i livet sjukligt obesa hade en ökad risk för radierande ländryggsmärta och funktionsbegränsningar i knäet. Obesitet ökade risken för både icke-traumatiska och traumatiska knäskador under beväringstiden. Resultaten tydde på att traumatiska knäskador under beväringstiden medierade relationen mellan obesitet och funktionella knäbesvär. Risken för senare funktionella knäbesvär ökade redan bland de som i utgångsläget var normalviktiga, men som senare utvecklade lindrig övervikt.

De unga män som avbröt beväringstjänsten hade en klart ökad risk för invalidpension, särskilt av mentala orsaker. Att uppsöka hälso- och sjukvården under beväringstjänsten för både psykiska problem och problem i rörelse- och stödjeorganen ökade klart risken för invalidpension i allmänhet och för invalidpension beviljad av mentala orsaker i synnerhet.

Att förebygga övervikt i ungdomen och viktökning i vuxenlivet kan förebygga radierande ländryggsmärta samt knäsmärta och därmed förknippad funktionsnedsättning. Det lönar sig att identifiera faktorer som hotar arbetsförmågan redan vid uppbådsundersökningarna och under beväringstjänsten, men också i skolhälsovården och företagshälsovården, för att effektiva förebyggande åtgärder ska kunna vidtas.



Lena Hafrén

Kliniken för öron-, näs- och
halssjukdomar, HUCS
Folkhälsans forskningscentrum

Disputation 7.10.2016
Helsingfors universitet

Opponent: Regie Santos-Cortez,
University of Colorado
Handledare: Petri Mattila,
Erna Kentala och Juha Kere

Ärftlighet och ärftlighetsfaktorer vid barns återkommande och kroniska mellanöreinflammationer

Mellanöreinflammationer (nedan kallad öroninflammationer) är väldigt vanliga hos barn. Öroninflammationer har negativ inverkan dels på individnivå, dels samhälleligt: de åstadkommer smärta och hörselnedsättning hos barn, belastar småbarnsfamiljer och förorsakar kostnader för samhället. Stora dagvårdsgrupper, avsaknad av amning, rökande föräldrar och andra miljöfaktorer påverkar risken att få återkommande öroninflammationer. Ärftligheten påverkar även risken att insjukna, men de genetiska riskfaktorerna är till stor del okända. Genom att öka kunskapen om de genetiska riskfaktorerna för öroninflammationer kan man förstå sjukdomens uppkomst bättre och därmed förbättra preventionen och behandlingen av sjukdomen.

På HUCS Klinik för öron-, näs- och halssjukdomar har vi samlat in information och DNA-prover från cirka 700 finländska familjer med finländsk bakgrund, där det förekommer återkommande eller kroniska öroninflammationer (limöra). I dessa familjer kunde vi konstatera att ärftligheten är en signifikant risk för öroninflammationer, dock lägre än i tidigare internationella tvillingstudier.

Vi studerade 53 genetiska markörer hos 624 av våra patienter och hos 778 friska bloddonatorer. Dessa markörer har i andra studier föreslagits som

genetiska riskmarkörer för öroninflammationer. Vi konstaterade att tre DNA-förändringar i genen TLR4 (Toll-like receptor 4) tydligt påverkade risken att insjukna i öroninflammationer bland finländska barn. Risken var ännu större hos de barn som fått sin första öroninflammation före sex månaders ålder samt hos dem som behandlades med återkommande operationer p.g.a. öroninflammationer. TLR4-uttrycket var klart avvikande hos de patienter som hade dessa TLR4-genförändringar jämfört med de som inte bar på genförändringen. Genförändringarna testades även hos barn och familjer med återkommande öroninflammationer och limöra i USA och Storbritannien, men där kunde samma samband inte konstateras.

Vi gjorde också en helgenomstudie där vi studerade cirka 300 000 DNA-förändringar hos 803 patienter. Som kontrollpersoner använde vi 2 073 personer från Hälsa 2000-studien. På kromosom 19 hittade vi ett område som hade ett signifikant samband med att insjukna i återkommande öroninflammationer, och speciellt i limöra. Området undersöktes dessutom bland 4 860 personer i Storbritannien och det hade ett samband med limöra, men sambandet var omvänt.

Ärftligheten påverkar risken att insjukna i återkommande öroninflammationer och limöra i barndomen. Bland den finländska befolkningen påverkar TLR4-genen och ett område på kromosom 19 klart risken att insjukna. För att bättre förstå denna komplexa sjukdom behövs det i framtiden mer omfattande internationella studier.

**Leena Strien**

Avdelningen för patologi, HU/HUCS

Disputation 3.3.2017
Helsingfors universitetOpponent: Gábor Cserni,
University of Szeged, Ungern
Handledare: Päivi Heikkilä och
Marjut Leidenius**Mindre metastaser
i portvaktkörtlarna
– omplacerade epitel eller
maligna celler**

Resultaten visar att även de minsta metastaserna i portvaktkörtlarna motsvarar maligna celler och att atypin motsvarar atypin i primärtumören. Vidare visar resultaten att cellerna var HER-CISH-amplifierade och även att ER- och PR-uttrycket korrelerade med primärtumören. Trots detta sågs en förändring av receptorerna, som kan ha terapeutisk effekt. De biopsimetoder som tillämpades på primärtumören ökade inte uppkomsten av mindre metastaser.

Syftet med avhandlingen var att jämföra primärtumören dels med mikrometastaser och isolerade tumörceller, dels med större metastaser för att bedöma om det handlade om tumörceller eller benigna, omplacerade körtelceller. De immunhistokemiska faktorerna valdes så att de visade ett annat uttryck i benigt epitel.

I undersökningen ingick 1 074 tumörer och metastaser i portvaktkörteln, vilket innebar morfometri, HER-2-genamplifikation undersökt genom in situ hybridisering och immunhistokemisk ER-, PR-, MTA-1-, Maspin-, FOXP3-,

CXCR4- och CCR7-uttryck, som delvis är reglerad vid metastasering. För nomogrammen analyserades de faktorer som var prediktiva för axillära metastaser utanför portvaktkörtlarna och en modell utvecklades för att uppskatta en risk under 10 procent för dessa metastaser. Syftet var att undvika en axillarutrymning hos dessa patienter.

De immunhistokemiska tumörsuppressorererna MTA-1 och Maspin samt uttrycket av cytokinreceptorn CXCR4 gav inga entydiga bevis på mer aggressiv cancer, men tidigare CXCR4-undersökningar har utförts på ett material med betydligt aggressivare förlopp. CCR7- och FOXP3-positivitet kan vara kopplad till aggressiv cancer. Storleken på primärtumören och dess multifokalitet uppvisade ett samband med metastaser utanför portvaktkörteln; det förekom i 7,2 procent av materialet.

Mindre bröstcancer cellgrupper motsvarar tumörceller, men trots det kan deras invasivitet och immunförsvarets inverkan på deras öde ännu inte uppskattas fullt ut. En del av de undersökta faktorerna har uppvisat ett samband med cirkulerande tumörceller och även med fenomenet tumördvala (tumor dormancy).