



Petteri Hovi

Institutet för hälsa och välfärd (THL)
Barnkliniken i Helsingfors

Disputation 17.6.2011
Helsingfors universitet

Preterm birth and risk factors for chronic disease – Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults
Små prematurer i vuxen ålder
Risikfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar

Man har kunnat påvisa att fosterperioden och barndomen har betydelse för uppkomsten av högt blodtryck, typ 2-diabetes samt hjärt- och kärlsjukdomar. En liten prematur (födelsevikt under 1,5 kg) **börjar sitt liv under speciellt krävande förhållanden**, oftast i intensivvård som kan räcka veckor eller månader. Värden av små prematurer har utvecklats väsentligt under de senaste årtiondena, och den förbättrade värden har resulterat i ett ökande antal vuxna som fötts som små prematurer. Frågan om små prematurers hälsa i vuxen ålder har därför blivit aktuell.

Denna avhandling baserar sig på material från projektet Små prematurers hälsa i vuxen ålder (pikku-k). Det är ett samarbete mellan Institutet för hälsa och välfärd, Barnkliniken i Helsingfors samt Psykologiska institutionen vid Helsingfors universitet. Projektet undersöker hur hälsoparametrar hos unga vuxna påverkas av att de fötts som små prematurer. Studien omfattar 166 små prematurer som vårdats på Barnkliniken i Helsingfors under åren 1978–1985 och en kontrollgrupp bestående av 172 per-

soner födda efter fullgången graviditet. Dessa 18–27-åringar genomgick en sockerbelastningsundersökning, blodtrycksmätning samt en ultraljudsundersökning av vasodilatationsförmåga i brakialartären.

Resultaten av undersökningen visade att individer födda som små prematurer hade signifikant högre glukos- och insulinkoncentrationer i jämförelse med personer som fötts efter fullgången graviditet. Inom denna grupp var även det systoliska blodtrycket 4,8 mmHg högre. Kroppsbyggnad, motionsvanor, familjens sjukdomar eller socioekonomiska skillnader kunde inte förklara dessa fynd. Inga skillnader fanns med avseende på vasodilatation.

Avhandlingen påvisar för första gången sambandet mellan att födas som en liten prematur och blodsockernivån i vuxen ålder. Blodtrycksfynd samt artärfunktionsfynd bekräftar tidigare resultat. Dessa fynd kan tyda på en högre risk för typ 2-diabetes eller hypertension senare i livet, om ingen intervention görs. Små prematurer borde därför uppmuntras till hälsosamma levnadsvanor.



Päivi Toivonen

Institutionen för klinisk medicin
Ögonkliniken, HUCS

Disputation 23.9.2011
Helsingfors universitet

Makrofagernas roll i uveamelanomens prognos och tillfrisknande

Malignt melanom i åderhinna (dvs. uveamelanom = UM) är den vanligaste primära maligna tumören i ögat bland vuxna. Insjuknandet hotar inte bara synförmågan utan även livet. I Finland upptäcks cirka 50 nya fall per år. UM sprider sig lätt och i ett tidigt skede, oftast till levern. Oavsett vårdmetod, dör fortfarande hälften av patienterna.

Sedan 1980-talet har UM primärt behandlats med strålbehandling. Dessförinnan behandlades UM med avlägsnande av ögat, vilket i dag är den primära vårdmetoden endast vid mycket stora tumörer.

Fagocyterande celler, makrofager, har hittats i både kirurgiskt behandlade och strålbehandlade UM. Ett stort antal av dessa celler har upptäckts korrelera med kortare överlevnad och större täthet av blodkärl i tumörvävnaden. Makrofager rengör inte bara sin omgivning utan påverkar också tumörens tillväxt, blodkärlsbildning och tumörcellernas rörelser genom att producera ett fler-

tal tillväxtfaktorer och proteaser, som spjälkar det extracellulära materialet. På det sättet vandrar tumörcellerna lättare och risken för metastaseringen ökar. I framtiden kan cancer och dess metastaser möjligen behandlas bl.a med mediciner som bl.a. påverkar makrofagernas funktioner.

Syftet med min forskning har varit att belysa hur regression orsakad av strålbehandling påverkar makrofagernas funktion och mängd samt vad som händer med makrofager när den primära tumören har metastaserat. Även blodkärlsfaktorer undersöktes.

Strålbehandlade och icke-strålbehandlade UM jämfördes med varandra parvis. Strålbehandlingen påverkade inte mängden tumörinfiltrerade makrofager. Strålbehandlade UM hade lägre mikrovaskulär täthet än icke-strålbehandlade tumörer. En hög täthet är associerat med högre risk för metastaser i primärt bortopererade ögon. →

Makrofager och blodkärlsfaktorer i primära UM och deras levermetastaser undersöktes på ett motsvarande sätt. Levermetastaser hade bland annat mindre pigmentering, högre mikrovaskulär täthet och fler dendritiska makrofager än de primära tumörerna. Dessutom förekom en tendens till kortare överlevnad hos patienter vars metastaser hade hög mikrovaskulär täthet. Genom att undersöka provbitar från levermetastaser skulle man eventuellt kunna prognostisera patienterna bättre i framtiden.

Efter strålbehandling framträder mörka fläckar på de främre delarna av ögats yta. I doktorsavhandlingen beskrevs karaktärsdrag av dessa fläckar, och det påvisades för första gången att

de består av makrofager. Ibland har man misstänkt att fläckarna varit UM-vävnad som spridit sig. Vetskapen om deras harmlösa natur kan sålunda förskona patienter från onödig radikaloperation av ögat. Antalet fläckar påverkades av storleken på strålplattan, den isotop som hade använts vid strålbehandlingen samt hur mycket UM krympt.

Ytterligare studerades makrofager-
nas antal histopatologiskt i normala vävnader i strålbehandlade och icke-strålbehandlade UM-ögon. I strålbehandlade ögon fanns det fler makrofager i senhinnan under tumören. Efter strålbehandling verkar makrofagerna vandra till den främre delen av ögat via senhinnan, medan vandrigen i

icke-strålbehandlade ögon snarare sker längs åderhinnan. De kliniskt beskrivna makrofagfläckarna var histopatologiskt fler just i de strålbehandlade ögonen.

Hur aggressivt uveamelanomets metastaser sprider sig, kan påverkas av den immunreaktionen som uppkommer i kroppen utanför ögat. Om vi kunde förstå bättre hur de immunologiskt viktiga makrofagerna fungerar, skulle vi möjligen i framtiden kunna bromsa utvecklingen av metastaser, och på det sättet förbättra prognosen för våra patienter.

Jesper Ekelund, svenskspråkig professor i psykiatri

Jesper Ekelund är född i Mariehamn 1972 och blev student från Ålands lyceum 1991. Han blev medicine licentiat vid Helsingfors universitet 2000, medicine doktor 2002, docent i biologisk psykiatri 2006 och specialist i psykiatri 2010. Han skrev sin doktorsavhandling om schizofrenins genetik under professorerna Leena Paloties och Jouko Lönnqvists handledning. Avhandlingen belönades med både Martti Kaila-priset för bästa psykiatriska avhandling och årets publikation av psykiaterföreningen i Finland.

Åren 2003–2005 var han postdoktoral forskare vid Columbia University i New York där han bedrev studier i positronemissionstomografi (PET) och andra neurofarmakologiska undersökningar under handledning av professor Marc Laruelle. I sin forskning har Jesper Ekelund fokuserat på de allvarliga psykotiska sjukdomarna, men han har tillämpat många olika metodologier för att forska i dessa sjukdomar: genetik, farmakologi, radiologi, epidemiologi, psykometri, neurofysiologi och kliniska studier. De senaste åren har forskningens tyngdpunkten förskjutits och allt mer kommit att gälla klinisk läkemedels-

forskning. För tillfället är forskningen i depressionsmedicinernas verkningsmekanism och histaminsystemets roll vid schizofreni de två huvudsakliga forskningslinjerna.

Sedan 2008 har Ekelund haft olika lärtjänster vid psykiatriska avdelningen vid kliniska institutionen vid Helsingfors universitet, 2008–2009 som klinisk lärare och sedan 2010 som professor. Vid sidan av det akademiska arbetet har han haft en bitjänst som överläkare vid olika avdelningar med avseende främst på ångest-, depressions- och personlighetsproblem. Han har haft ett flertal sakkunniguppdrag som granskare vid flera vetenskapliga tidskrifter, opponent, inbjuden talare samt som medlem i utbildnings- och forskningskommittéer vid flera sjukvårdsdistrikt och universitet.

Familjen består av hustru och tre söner. På fritiden har han en oförklarlig förkärlek för gamla träkonstruktioner, både hus och båtar. Just nu renoveras både ett stockhus i Esbo från 1914 och en segelbåt från 1924.

Docent, medicine doktor Jesper Ekelund utnämndes till en svenskspråkig professur i psykiatri från den 1 januari



2011 till den 31 december 2015. Tjänsten finansieras av Vasa sjukvårdsdistrikt, och en klinisk bitjänst som överläkare vid Vasa sjukvårdsdistrikt ingår i befattningsbeskrivningen.