



### Benjamin Feodoroff

Haartman-institutet  
Avdelningen för bakteriologi och  
immunologi

Disputation 23.3.2012  
Helsingfors universitet

#### Svåra Campylobacter-infektioner i Finland

Campylobacter jejuni och C. coli är viktiga bakteriella enteropatogener. Sedan början av 2000-talet har incidensen av Campylobacter-infektioner inom Europeiska unionen varit stigande. Campylobacter-enterit är den vanligast förekommande zoonosen inom EU. Vanliga smittriskfaktorer är förtäring och hantering av rått eller otillräckligt tillrett kött. I synnerhet kyckling anses ha ett samband med sjukdomen. Övriga riskfaktorer av betydelse är bl.a. opastöriserad mjölk, förorenat vatten, kontakt med sällskapsdjur och simning i sötvattendrag.

Typiska symptom vid Campylobacter-enterit är vattnig diarré, feber, magont, illamående och blodig avföring. Sjukdomen varar vanligen från några dagar upp till en vecka, och fastän tillfriskningen i allmänhet är spontan även utan antibiotikabehandling, förekommer även förlängda sjukdomstillstånd och relapser.

Reaktiva artrit har visat sig vara förknippade med Campylobacter-enterit, och uppträder hos ca 1–10 procent av patienterna. Det mer sällsynta Guillain-Barré-syndromet, det vill säga en allvarlig form av inflammatorisk polyneuropati, är också förknippat

med infektioner orsakade av C. jejuni. Bakteremi orsakad av C. jejuni eller C. coli förekommer hos uppskattningsvis 0,1 till 1 procent av patienter med Campylobacter-enterit.

Man känner dåligt till vilka bakteriella egenskaper hos C. jejuni eller C. coli det är som leder till svårare utgång, bakteremi eller senare komplikationer. Faktorer som påverkar bakteriens förmåga att vidhäfta, invadera och kolonisera eller faktorer som påverkar järnupptag, överlevnad eller ämnesomsättning kan vara viktiga. Strukturella variationer i lipooligosackariderna i det yttre membranet av C. jejuni har undersökts ingående eftersom ofördelaktiga immunologiska reaktioner mot dessa har förknippats med Guillain-Barré-syndromet.

Två insamlingar av patientinformation utfördes. Den första gick till så att enkätformulär skickades till samtliga patienter i Nyland som hade fått diagnosen Campylobacter-enterit den senare hälften av 2006. Denna studie innefattade allt som allt 192 patienter med positiva avföringsodlingar för antingen C. jejuni eller C. Coli. Patienternas svarsblanketter fanns också tillgängliga. Den andra insamlingen var landsomfattande och registerbaserad och den innefattade 76 patienter som hade fått antingen diagnosen C. jejuni-bakteremi eller diagnosen C. coli-bakteremi under en tioårsperiod, 1998–2007, i Finland.

Bakterieisolaten från patienterna med Campylobacter-enterit undersöktes för antibiotikakänslighet och förekomst av potentiella virulensfaktorgener. Multilocus sequence typing (MLST) och känslighet för normalt människoserum testades vidare för bakterieisolaten från bakteremipatienterna.

Bakterieisolatens känslighet för vissa antimikrobiella medel fastställdes, och några intressanta fynd framkom när dessa uppgifter jämfördes med den kliniska informationen. Bland enteritisolaten föreföll det som att de isolat som var motståndskraftiga mot ciprofloxacin inte gav upphov till någon svårare sjukdomsbild, tvärtom tyder resultaten på att en svårare sjukdomsbild snarare var förknippad med de isolat som var ytterst ciprofloxacin-känsliga. Största delen av

bakterieisolaten var känsliga för alla de antimikrobiella medel som testades, men trots det verkade antibiotikabehandlingen inte ha någon större effekt på vare sig längden på sjukhusvistelse eller dödligheten.

Bakteremipatienterna var relativt unga (åldersmedian 46 år), och de flesta hade inte några svåra bakomliggande sjukdomar.



## David Gyllenberg

Helsingfors universitet,  
Institutionen för klinisk medicin,  
avdelningen för barnpsykiatri  
Åbo universitet, Institutionen för  
klinisk medicin, Barnpsykiatriska  
forskningscentret

Disputation 13.4.2012  
Helsingfors universitet

### **Prediktiva faktorer i barndomen för senare psykofarmakologisk medicinering och psykiatrisk sjukhusvård**

Flera psykiska störningar diagnostiseras ofta första gången i ungdomsåren eller tidig vuxen ålder. De två senaste decennierna har medicinering i allt högre grad börjat användas i behandlingen av dessa störningar, men informationen om vem som använder medicinering är bristfällig. Trots att den första psykiatriska vårdkontakten ofta sker under sen ungdom eller i tidig vuxen ålder har de första symtomen ofta ändå varit synliga många år innan, t.ex. i barndomen. För att förebygga psykiska problem som behöver medicinering eller sjukhusvård är det viktigt att känna igen de prediktiva faktorerna. Avhandlingens syfte var att beskriva den kumulativa incidensen av psykofarmakologisk medicinering mellan 12 och 25 års ålder samt att vid åtta års ålder studera faktorer som förutspår psykofarmakologisk medicinering och psykiatrisk sjukhusvård mellan 12 och 25 års ålder.

Avhandlingen är del av studien Finnish Nationwide 1981 Birth Cohort, som samtliga fem barnpsykiatriska universitetskliniker i Finland har deltagit i.

Ett representativt sampel valdes 1989 utgående från alla barn som var födda 1981 och levde 1989 (6 017 barn, d.v.s. cirka 10 procent av alla 60 007 barn vid liv). Vid åtta års ålder insamlades information med hjälp av frågeformulär om 5 817 barn (97 procent av 6 017 barn). Barnens föräldrar och lärare besvarade frågor om familjestruktur, föräldrarnas utbildning, barnets beteendeproblem, problem relaterade till överaktivitet, emotionella symtom, att mobba andra och att bli mobbad av andra barn. Barnen besvarade frågor om depressiva symtom, att mobba andra och att bli mobbad av andra barn. Mellan 1994 och 2005, då personerna var 12 till 25 år gamla, kopplades 5 525 personers personbeteckning (92 procent av 6 017) ihop med de nationella registren för ersättning för mediciner och sjukhusvård. Information om psykofarmakologiska läkemedel och sjukhusvård på grund av psykiska störningar mellan 12 och 25 års ålder inhämtades från dessa register.

De primära resultaten i avhandlingen var att den kumulativa incidensen vid 25 års ålder var 15 procent för användning av psykofarmakologiska läkemedel och 12 procent för användning av antidepressiva läkemedel samt att psykofarmakologisk medicinering och psykiatrisk sjukhusvård visade starka samband med flera faktorer vid åtta års ålder. Vissa samband mellan faktorer vid åtta års ålder och vuxen ålder var mycket likartade bland män och kvinnor, t.ex. depressiva symtom förutspådde sjukhusbehandling av depression och icke-intakt familjestruktur förutspådde flera olika typer av psykiatrisk behandling. Andra samband däremot var annorlunda bland män än bland kvinnor. Särskilt utåtriktade beteenden bland män, medan att bli mobbad av andra barn, depressiva symtom och ångestsymtom bland kvinnor förutspådde användning av antipsykotisk och antidepressiv medicinering samt sjukhusvård för psykiska störningar.

Resultatet att mer än var sjunde person före 25 års ålder har använt psykofarmakologiska läkemedel visar att psykofarmaka har blivit en vanlig behandlingsform bland unga vuxna. Fyndet att symtom i barndomen generellt påvisar samband med psykiatrisk vård i vuxen ålder stämmer överens med

andra befolkningsbaserade studier. Ett nytt resultat är att de prediktiva faktorerna för psykiatrisk vård delvis är olika bland män och kvinnor. Om liknande resultat fås i andra studier och om man inleder systematisk screening av mentala problem i skolhälsovården, behövs det eventuellt könsspecifika screeningkriterier.



## Helena Olkinuora

Avdelning för cancer- och  
blodsjukdomar och  
stamcellstransplantation,  
Barnkliniken, HUCS och  
Institutionen för klinisk medicin

Disputation 27.4.2012  
Helsingfors universitet

### Det immunologiska tillfrisknandet och dess kliniska inverkan efter allogen stamcellstransplantation i barndomen

Stamcellstransplantationer har fått en etablerad ställning som behandlingsform vid flera svåra blod- och cancersjukdomar samt immunbristtillstånd. Elimineringen av avvikande eller maligna celler påbörjas med cytostatika/strålbehandling och fortsätts senare med immunterapi ("graft-versus-tumoreffect", GVT) som de nyuppbbyggda försvarsmekanismerna genererar.

Stamcellstransplantation är förknippad med en allvarlig defekt i immunförsvaret, och hur allvarlig den är beror på flera faktorer både före och efter transplantationen. En snabb och omfattande uppbyggnad av försvaret minskar infektionskomplikationer och säkerställer en effektiv immunterapi (GVT) efter transplantationen.

I denna avhandling undersöks det immunologiska tillfrisknandet och dess kliniska inverkan efter allogen stamcellstransplantation i barndomen. Den prospektiva uppföljningen skedde åren 2001–2004 och den retrospektiva undersökningen gällde åren 1999–2001 och 2005–2009. Som mått på det immunologiska tillfrisknandet användes både etablerade metoder i kliniskt bruk

och nyare metoder till exempel TREC-mätning som närmast används för forskningsändamål. När T-lymfocyter utvecklas i thymus uppstår som biprodukt en DNA-struktur som kan mätas i blodomloppet och som återspeglar funktionen i thymus.

Det immunologiska tillfrisknandet följdes upp genom observation av kvantitativ och funktionell återbildning av försvarsceller, i kombination med hur det i immunologiskt hänseende viktigaste produktionsorganet thymus återhämtade sig. Som indikator på det immunologiska systemets tillfrisknande kartlades också spektret av virusinfektioner och hur de hängde samman med det nyuppbbyggda immunförsvaret.

De lymfatiske cellernas kvantitativa återhämtning sker under loppet av flera månader, och omvänd avstötning och behandling av den gör att tillfrisknandet går långsammare. Låga TREC-värden relateras till svår omvänd avstötning och ökad dödlighet. Kronisk omvänd avstötning med tillhörande immunsuppressiva behandlingar gör att det övergripande immunologiska tillfrisknandet går långsammare, dock utan att svaret på booster-doser av vacciner störs vid en senare tidpunkt.

Stamcellstransplantation följs ofta av reaktivering av speciellt opportunistiska virus och infektioner orsakade av dem. En infektion med flera virus (antingen på samma gång eller efter varandra) i det tidiga konvalescentstadiet efter transplantationen korrelerar med funktionsstörning i transplantatet under de första månaderna och med senare kronisk omvänd avstötning. Infektion med flera virus uppkommer oftast under den djupaste immunbristfasen inom tre månader efter transplantationen och den återspeglar försvarets tillfrisknande.

Det immunologiska tillfrisknandet sker i två faser; antalet celler återställs inom loppet av några månader, men den funktionella mognaden sker långsammare. Nyuppbbyggnaden av försvaret har ett omvänt samband med svårighetsgraden av den omvända avstötningen efter transplantationen. Också under konvalescensen efter en transplantation är infektionskomplikationer fortfarande en utmaning.

I undersökningen identifierade vi faktorer som verkade påverka återuppbyggnaden av försvaret. Tidiga infektio-

ner med flera virus har samband med senare störning i thymusfunktionen och kraftigare omvänd avstötning. Störning i thymusfunktionen kan ses redan före transplantation, och den har ett starkt samband med fördröjt immunförsvaret efter transplantation. När man känner till tidsramen för den immunologiska återhämtningen och kan identifiera störande faktorer, går det att identifiera riskgrupper samtidigt som man får viktig information för att förebygga och behandla infektioner.



### Annika Ålgars

Åucs, Cancerkliniken, forskningslaboratoriet MediCity och Åbo universitet, Institutionen för medicinsk mikrobiologi och immunologi

Disputation 21.4.2012  
Åbo universitet

**Faktorer som påverkar prognosen av cancer med fokus på lymfkärl, makrofager, EGFR och Pim-1 i kolorektal cancer**

Många faktorer påverkar förloppet och prognosen av cancer, bl.a. förändringar i själva cancercellerna eller förändringar i tumörernas mikromiljö.

Syftet med denna studie var att undersöka nya prediktiva och prognostiska markörer i cancerceller (*EGFR*-genen, *EGFR*-proteinet, onkogen *pim-1*) samt i lymfkärl (*CLEVER-1*, podoplanin), makrofager (*CD68*, *CLEVER-1*) och T-lymfocyter (*CD3*) belägna i kolorektala tumörers mikromiljö. Därtill undersöktes lymfkärlens molekylära egenskaper (*CLEVER-1*, *LYVE-1*, podoplanin) samt dendritceller och lymfocytens cirkulation i lymfkärlen.

Enligt resultaten har följande faktorer ett samband med en god kolorektal cancerprognos: hög *Pim-1* expressionsnivå i cancercellerna, stort antal *CD68*<sup>+</sup>-makrofager peritumoralt och i ett tidigt sjukdomsstadium ett stort antal *CLEVER-1*<sup>+</sup>-makrofager eller *CLEVER-1*<sup>+</sup>-blod/lymfkärl peritumoralt. I metastaserad kolorektal cancer (stage IV) är ett stort antal *CLEVER-1*<sup>+</sup>-makrofager antingen intra- eller peritumoralt däremot asso-

cierade med en förkortad överlevnad. Antalet *EGFR*-genkopior analyserat med hjälp av silver *in situ*-hybridiseringsteknik är enligt resultaten en lovande prediktiv markör, rentav mer exakt än den idag rutinmässigt använda prediktiva markören *KRAS*, vid anti-*EGFR*-behandling av metastaserad kolorektal cancer. Denna studie påvisar att lymfkärlen belägna både i cancervävnad och normal vävnad har en heterogen fenotyp och att *CD73*-molekylens funktion i lymfkärlen avviker från molekylen funktion i blodkärlen.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att antalet makrofager och lymfkärl påverkar prognosen av kolorektal cancer på olika sätt beroende på cancerstadiet och att dessa faktorer lokaliserings (perier eller intratumoral) påverkar sjukdomsförloppet. En hög *Pim-1*-expressionsnivå är associerad med en god kolorektal cancerprognos. Därtill påvisas att antalet *EGFR*-genkopior är en ny lovande prediktiv markör vid behandling av *KRAS*-omuterad, metastaserad kolorektal cancer med anti-*EGFR*-antikroppar (cetuximab eller panitumumab).



### Erik Litonius

Institutionen för klinisk medicin, avdelningen för anesthesiologi och intensivvård, avdelningen för klinisk farmakologi

Disputation 31.8.2012  
Helsingfors universitet

**Behandling av svåra förgiftningar med intravenös lipidemulsion – djur- och humanstudier**

Medicinöverdos är den vanligaste orsaken till förgiftning som kräver sjukhusvård. Förgiftningstillstånd kan också uppkomma vid regional anesthesi, om lokalbedövningsmedlet oväntat injiceras

direkt i blodomloppet eller absorberas ovanligt snabbt. Svåra förgiftningsfall kan leda till att patienten dör trots den bästa behandling. Baserat på uppmuntrande resultat från djurförsök och fallbeskrivningar har man nyligen velat lansera en ny behandlingsmetod som går ut på att snabbt injicera en stor dos intravenös fettemulsion. Den tilltänkta mekanismen är att fettemulsionen binder fettlösliga läkemedel i en fettreservoar som bildas av fettemulsionen i plasma.

Denna avhandling består av en serie studier av fettemulsionens bindningseffekt på fettlösliga läkemedel. Läkemedlen som studerats är amiodaron (oktanol: vattendistributions-logP 7,24), bupivakain (logP 3,31), mepivakain (logP 2,16) och amitriptylin (logP 5,10). En förgiftningsmodell med sövd gris användes i fyra av studierna. Modellen gör det möjligt att bedöma fettbehandlingsens effekt på återhämtningen från svår förgiftning. Efter att *in vitro*-experiment antytt att den experimentella fettdispersionen POPC/POPG bör ha betydligt kraftigare bindningseffekt på fettlösliga läkemedel än en kommersiell fettemulsion utfördes en jämförelsestudie mellan dessa i grisar förgiftade med bupivakain. Dessutom utfördes en humanstudie på fettemulsio-

nens effekt på farmakokinetiken hos en icke-giftig dos bupivakain.

Amiodaron bands kraftigt av fettemulsion då denna gavs samtidigt med läkemedlet i en grismodell. Blodtryckssänkning till följd av amiodaron uteblev också. Fettemulsionen band tydligt amitriptylin så länge fettemulsionsinfusionen pågick, men förbättrade inte grisarnas återhämtning eller överlevnad jämfört med placebo. Då grisar gavs intravenös fettemulsion efter att ha förgiftats med bupivakain eller mepivakain bands ingetdera läkemedlet till signifikant grad och ingen förbättring av återhämtningen skedde. POPC/POPG-dispersionen band inte bupivakain till en signifikant högre grad än en kommersiell fettemulsion i grisar. Hos frivilliga försökspersoner förkortade fettemulsion den kontextkänsliga halveringstiden i en icke-giftig bupivakaindos från 45 till 25 minuter, men påverkade inte den fria bupivakainkoncentrationen i plasma.

Denna avhandling fann alltså få bevis för det nuvarande kliniska bruket av fettemulsion som behandling vid svåra förgiftningar i de använda modellerna. Endast i fallet amiodaron kunde en tydlig effekt visas. Detta antyder att endast extremt fettlösliga läkemedel kan påverkas signifikant av fettemulsion i detta sammanhang.



### **Susann Karlberg**

Helsingfors universitet,  
Institutionen för klinisk medicin  
Barnkliniken

Disputation 15.6.2012  
Helsingfors universitet

#### **Mulibrey nanism – karakterisering av hypogonadism, infertilitet och tumörer**

Mulibrey nanism (MUL) är en recessivt nedärvd sjukdom som hör till det finska sjukdomsarvet. MUL karakteriseras av en tillväxtstörning som börjar under fostertiden, avvikande ansiktsdrag, restriktiv hjärtsjukdom samt insulinresistens och typ 2-diabetes. Sjukdomen förorsakas av mutationer i TRIM37-genen i kromosom 17q22–q23. Proteinet TRIM37 lokaliseras till cellernas peroxisomer, men dess fysiologiska funktion i cellerna är än så länge oklar.

Forskningsmaterialet bestod av en kohort på 92 finska MUL-patienter i åldern 0,7–77 år och uppföljningen av dem påbörjades på 1980-talet på Hucs Barnkliniken. I avhandlingsarbetet utreddes patienternas pubertetsutveckling, gonadfunktion, fertilitet och tumörbenägenhet. Som undersökningsmetoder användes klinisk undersökning och uppföljning, radiologiska undersökningar, laboratoriebestämningar samt histologiska och immunhistokemiska analyser. För de sistnämnda undersökningarna användes biopsier tagna på kliniska grunder och vävnadsprover från obduktioner.

Avhandlingsarbetet påvisade att det till MUL hör en progressiv gonadskada och ett svinn av såväl äggceller som spermier. Den avtagande gonadfunktionen kunde påvisas från och med pubertetens slutfas både kliniskt och

genom hormonbestämningar. Vidare var patienterna antingen helt infertila eller så var deras fertilitet kraftigt nedsatt. Hos kvinnorna började puberteten spontant, men bröstkörtelns utveckling förblev bristfällig. I menstruationscykeln förekom redan i slutet av puberteten oregelbundenhet, som stegvis ledde till ett bortfall av menstruationerna som ett tecken på prematur ovarialsvikt.

Även MUL-pojkarnas pubertetsutveckling började spontant och nivåerna av könshormoner var initialt normala. Testiklarnas storlek förblev dock liten och som ett tecken på testikelskadan kunde varierande grad av degeneration och brist på könsceller ses histologiskt. Efter puberteten kunde testikelskadan bekräftas även genom hormonbestämningar. I spermaproven fanns antingen inga spermier alls eller så var antalet kraftigt reducerat. Inga spontana graviditeter har förekommit hos MUL-patienterna. Fyra män har hittills deltagit i fertilitetsbehandlingar och i ett fall resulterade behandlingen i att ett friskt barn föddes.

MUL-patienterna uppvisade rikligt med såväl benigna tumörer som cancer. Hos inemot hundra patienter konstaterades sammanlagt 232 förändringar i flera olika organ som kunde klassificeras som tumörer. I vissa organ kunde även tecken på störd utveckling ses. En av de vanligaste tumörerna var fibrotekom i äggstockarna, en ovanlig tumör som upptäcktes hos 55 procent av MUL-kvinnorna.

Avhandlingen visar att det i MUL ingår både kvinnlig och manlig infertilitet. Sjukdomen uppvisar även tydliga drag av ett cancersyndrom. Resultaten indikerar att proteinet TRIM37 har betydelse för gonadernas utveckling och funktion, för den normala organogenesen och för utvecklingen av cancer. Trots att MUL är en ovanlig sjukdom, kan den således fungera som modell för vanliga medicinska problem, såsom infertilitet och uppkomsten av cancer.