



### Johanna Hästbacka

Kliniska institutionen  
Anestesi- och intensivvårdskliniken

Disputation 31.5.2013  
Helsingfors universitet

#### Matrix metalloproteinaser hos kritiskt sjuka patienter

I de flesta sjukdomstillstånd som leder till behov av intensivvård ingår en generaliserad inflammation som kan leda till funktionsstörningar i olika organsystem. I ett tidigt stadium av inflammationsreaktionen utsöndrar neutrofiler snabbt matrix metalloproteinaserna (MMP) 8 och 9. Matrix metalloproteinaserna spjälkar material i det extracellulära rummet och deltar i regleringen av inflammationsprocessen. Matrix metalloproteinasernas funktion regleras bl.a. av vävnadsinhibitorn TIMP-1. MMP-7 reglerar inflammationsreaktionen samt specifikt även funktionen av MMP-8 och MMP-9.

Syftet med denna avhandling var att undersöka betydelsen av MMP-7, MMP-8, MMP-9 och TIMP-1 hos kritiskt sjuka patienter. Forskningsmaterialet utgjordes av fyra olika patientgrupper, varav en del led av en inflammationsreaktion utlöst av infektion och en del av syrebrist till följd av cirkulationsstillstånd. Sammanlagt ingick 877 patienter i avhandlingen. I studierna I och III rekryterades patienterna från ett enda centrum, medan patienterna i delarbete II och IV ingick i nationella multicenterstudier (FINNSEPSIS och FINNALI).

I studie I mättes koncentrationen av MMP-8 i serum, urin och peritoneal

vätska hos 15 patienter med akut peritonit. Patienterna uppvisade högre koncentration av MMP-8 i serum och urin jämfört med friska kontrollpersoner. Peritonealvätskan uppvisade den högsta koncentrationen av MMP-8.

I studie II undersöktes blodprov från 248 intensivvårdade patienter med svår sepsis eller septisk chock. Från serumprov tagna vid intagningen mättes koncentrationen av MMP-8, MMP-9 och TIMP-1. Koncentrationen var högre hos dessa patienter jämfört med friska kontroller. De patienter som avled under intensivvården uppvisade högre nivåer av MMP-8 och TIMP-1 vid intagningen jämfört med de patienter som överlevde. De patienter som överlevde uppvisade däremot lägre nivåer av MMP-9.

I studie III undersöktes koncentrationen av MMP-7, MMP-8 och MMP-9 samt TIMP-1 hos 51 patienter som återupplivats från kammarflimmer. Patienterna ingick i den s.k. HACA-studien, där patienterna randomiserades antingen få dåtida standardbehandling med uppehållande av normal kroppstemperatur eller hypotermibehandling (33 °C) i 24 timmar. MMP-8 och MMP-9 i serum var högre hos patienterna jämfört med friska kontroller. Under hypotermibehandlingen var MMP-8 och MMP-9 signifikant lägre än hos patienter som fick normotermisk standardbehandling. Dessa koncentrationsskillnader försvann efter hypotermibehandlingen.

I studie IV undersöktes om det är möjligt att med hjälp av MMP-8 och TIMP-1 förutse utfallet hos patienter med akut andningsinsufficiens. I denna patientgrupp bestående av 563 patienter kunde TIMP-1 analyserat i serum vid admissionen förutse mortaliteten 90 dygn efter intagningen. Ett samband mellan TIMP-1 och svårighetsgraden av andningsinsufficiensen upptäcktes, eftersom MMP-8 varken förutsåg mortaliteten eller uppvisade något samband med svårighetsgraden av sjukdomstillståndet.



### Ann-Christine Lindroos

Kliniska institutionen  
Avdelningen för anesthesiologi och  
intensivvård

Disputation 4.10.2013  
Helsingfors universitet

#### Perioperativ vätskebehandling av neurokirurgiska patienter – effekter på blodcirkulation och hemostas

Vätsketerapi ges vid nästan alla kirurgiska ingrepp för att upprätthålla vätskebalansen. Den främsta målsättningen för neurokirurgiska patienter är att minimera risken för otillräckligt blodflöde till hjärnan och samtidigt upprätthålla goda operationsförhållanden för neurokirurgen. För att minimera hjärnsvullnad ges inte mer vätska än nödvändigt, men för knapp vätsketillförsel kan leda till försämrad blodcirkulation. Placeringen av patienten under operationen, speciellt i sittande ställning eller magläge, kan också påverka blodcirkulationen på grund av ansamling av blod i venerna och minskat tillbakaflöde till hjärtat. Effekten av vätsketerapi på blodets koagulation måste beaktas, eftersom normal koagulation är av speciell vikt inom neurokirurgin för att undvika blödningskomplikationer.

Påverkan på blodcirkulationen samt eventuella komplikationer hos 72 neurokirurgiska patienter opererade i sittande ställning utvärderades retrospektivt (Studie I). Målstyrd vätsketerapi med kristalloid (Ringers acetat) eller kolloid vätska (hydroxyetylsterkelse 130/0,4) undersöktes hos 60 vuxna,

elektiva neurokirurgiska patienter opererade i sittande ställning (Studie II) eller magläge (Studie III). Effekten på blodets koagulerings *in vitro* av balanserade vätskor (Studie IV) och mannitol (Studie V), som används inom neurokirurgin för att sänka hjärntrycket, undersöktes hos 22 friska frivilliga.

I de två kliniska studierna randomiserades patienterna att få antingen hydroxyetylsterkelse (HES) 130/0,4 eller Ringers acetat (RAC) i enlighet med slagvolymstyrd administration av vätskor utöver en infusion av 3 ml/kg/h RAC. Slagvolymen (SV), uppmätt med hjälp av analys av artärkurvan, maximerades före sittande ställning ( $n = 30$ ) eller magläge ( $n = 30$ ) med hjälp av bolusdoser av vätska tills SV inte ökade med mer än 10 procent. SV upprätthölls på denna nivå med hjälp av upprepade bolusdoser av vätska under operationen. De volymer av HES och RAC som behövdes för en stabil hemodynamik jämfördes.

Sittande ställning under operationen innebär en risk för hypotoni och venös luftemboli. Målstyrd vätsketerapi med antingen kristalloid eller kolloid vätska stabiliserar blodcirkulationen i sittande ställning och magläge. De flesta neurokirurgiska patienter som opereras i någondera ställningen kan skötas med enbart kristalloid vätska i moderata volymer. I våra studier fann vi ett 1,5:1-förhållande i vätskevolym intraoperativt angående kristalloid jämfört med kolloid. Målstyrd vätsketerapi med kolloid gav ett bättre behandlingssvar med tanke på hjärtats pumpfunktion, och en vätskebolus ( $< 500$  ml) med kolloid kan ges när omedelbar återupprättande av blodvolymen med minimal vätskebelastning är indicerad. Effekten av vätsketerapi med kolloid på koagulationen varierade i de olika studierna, men blodförlusten under operationen var låg hos dessa patienter. Med tanke på blodets koagulationskapacitet finns det inga fördelar med fullständigt balanserad vätsketerapi. Mannitol ensam och i kombination med kolloid vätska försämrar blodets koagulation.

Målstyrd vätsketerapi har tidigare undersökts främst med kolloida väts-

kor. Enligt resultaten av denna avhandling kan målstyrd vätskebehandling med kristalloid vätska användas för neurokirurgiska patienter, och därmed undviks de möjliga biverkningarna med kolloider.



**Klas Winell**

Institutionen för klinisk medicin  
Institutionen för allmän medicin och  
primärvård

Disputation 31.5.2013  
Helsingfors universitet

**Diabetes och kardiovaskulära  
sjukdomar i Finland 1992–2002**

Diabetes har blivit allt vanligare i Finland. De vanligaste orsakerna till utvecklingen anses vara fetma och brist på motion. Diabetes i sin tur är en allvarlig risk för hjärt- och kärlsjukdomar. Det har kunnat konstateras att hjärt- och kärlsjukdomarna rent allmänt har minskat i Finland tack vare förbättringar i prevention och vård. I våra studier avsåg vi att kartlägga om diabetiker fått nytta av den positiva utvecklingen i samma mån som den övriga befolkningen. Undersökningen fokuserade på dödligheten i akuta koronarhändelser och hjärninfarkter, incidensen av ben- och fotamputationer samt den extra börda för en akut koronarhändelser och hjärninfarkt som diabetes orsakar befolkningen.

Vi kunde utnyttja flera nationella register i undersökningen: Folkpensionsanstaltens register för ersättning av mediciner, vårdepisodsregistret (HILMO) vid Institutet för hälsa och välfärd (THL) och Statistikcentralens dödsorsaksregister. Data från registren sammanfördes under tillsyn av etiska kommittén inom THL och databehandlingen skedde utan personuppgifter. Förändringar i diabetikernas

komplikationer jämfördes med den övriga befolkningens komplikationer med hjälp av hjärt- och kärlsjukdomsregistret THL.

Vi kunde konstatera att diabetes fortfarande är en betydande riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar. Ett av de positiva resultaten var att diabetiker dragit nytta av bättre prevention och behandling på samma sätt som den övriga befolkningen. Prognosen för akuta koronarhändelser och hjärninfarkter har förbättrats och amputationerna har minskat. Ändå är prognosen för diabetiker långt ifrån prognosen för den övriga befolkningen. Två av tre diabetiker dog inom ett år efter sin första hjärtattack. Dödligheten före sjukhusvård, inom fyra veckor och ett år efter den första akuta hjärtattacken var större bland manliga än bland kvinnliga diabetiker. Skillnaden jämfört med icke-diabetiker var störst, nämligen 17 procentenheter, bland 35–74 år gamla kvinnor.

Dödligheten bland diabetiker inom ett år efter den första hjärninfarkten var 20–60 procent större än för icke-diabetiker beroende på kön och ålder. Skillnaden var störst bland de 35–74 år gamla kvinnor som var vid liv fyra veckor efter sin första hjärninfarkt. Dödligheten bland dem var 2,2 gånger så stor. Dödligheten efter den första hjärninfarkten var fortfarande större bland kvinnliga diabetiker än bland manliga trots att utvecklingen bland kvinnorna varit gynnsammare.

Amputationerna bland diabetiker har minskat betydligt. Särskilt positiv har utvecklingen varit mellan förhållandet stora och små amputationer (under och över fotleden). Manliga och kvinnliga diabetiker har dragit nytta i samma mån av den positiva utvecklingen. Utvecklingstakten har trots allt varierat i landets olika delar.

Den extra risken för hjärtattack eller hjärninfarkt som diabetes orsakar ökade bland män från 11,4 till 13,8 procent mellan 1992 och 2002. Den extra risken bland den kvinnliga befolkningen minskade samtidigt från 20,1 till 16,9 procent. Trots denna utveckling är den extra risken fortfarande större

bland kvinnor. Den positiva utvecklingen bland kvinnor gällde speciellt hjärninfarkter.

Diabetiker har dragit nytta av bättre prevention och behandling i samma mån som icke-diabetiker, men skillnaden i resultaten är fortfarande stor. Speciellt dålig är diabetikernas långtidsprognos och därför behöver vi ännu bättre prevention och aggressiv behandling av alla riskfaktorer.