



Emil Ylikallio

Forskningsprogrammet för
molekylär neurologi,
Helsingfors universitet

Disputation 21.1.2011
Helsingfors universitet

**Mechanisms and Effects of
mitochondrial DNA Instability
and Copy Number Manipulation**

Mitokondrierna är livsviktiga organeller med många funktioner, där den bäst kända är produktionen av adenosintrifosfat (ATP), cellens viktigaste energivaluta, via oxidativ fosforylering (OXPHOS). De mitokondriella sjukdomarna innebär att OXPHOS inte fungerar normalt. Dessa sjukdomar förekommer både hos barn och vuxna, och de kan ge symtom i så gott som alla organ. Sjukdomarna orsakas av mutationer antingen i kärnans DNA eller i mitokondriernas eget DNA. Mitokondriellt DNA (mtDNA) kodar för 13 proteiner som behövs för OXPHOS och är därmed helt oumbärligt för en fungerande energiomställning. I denna avhandling beskrivs några av de mekanismer som cellen använder för att bevara en adekvat mängd intakt mtDNA. Bevarandet av mtDNA är beroende av ett relativt litet antal nyckelgener, och fel i dessa gener leder i sin tur till defekter i mtDNA och till mitokondriella sjukdomar. Arbetets resultat ökar vår förståelse för hur mitokondriella sjukdomar kan uppstå, vilket förhoppningsvis kan stödja utvecklingen av botemedel.



Johan Lassus

Institutet för klinisk medicin,
Kardiologiska kliniken

Disputation 11.2.2011
Helsingfors universitet

**Cystatin C, a Measure of Renal
Function, as prognostic Risk Marker
in acute Heart Failure**

Akut hjärtsvikt är ett mångfasetterat tillstånd med exceptionellt hög dödlighet. Samspelet mellan hjärta och njurar, ofta kallat det kardiorenala syndromet, har visat sig spela en nyckelroll för prognosen hos patienter med olika hjärt-kärlsjukdomar. Nedsatt njurfunktion är vanligt vid hjärtsvikt och därmed av speciellt intresse för bedömning av prognosen vid även akut hjärtsvikt.

I avhandlingen studerades patienter med akut hjärtsvikt i syfte att identifiera riskfaktorer för dålig prognos vid akut hjärtsvikt. Särskild vikt lades vid att utvärdera vilken roll Cystatin C (CysC) spelar som markör för njurfunktionen, samt vid att bedöma dess värde som prediktor av mortaliteten vid akut hjärtsvikt. CysC är en njurfunktionsmarkör med egenskaper som gör den till ett intressant alternativ till det mer bekanta kreatinin.

FINN-AKVA är en finländsk multicenterstudie av akut hjärtsvikt för att närmare kartlägga etiologi, komorbiditet, behandling och prognos. Patienter med akut hjärtsvikt som intagits på sjukhus rekryterades till FINN-AKVA-studien och följdes under 12 månader

med avseende på mortaliteten. Medelåldern var 75 år. Patienterna har många grundsjukdomar, både kardiovaskulära och icke-kardiovaskulära. Mortaliteten efter akut hjärtsvikt är hög, 27 procent på 12 månader.

Avhandlingen visar att försämrad njurfunktion är mycket vanligt vid akut hjärtsvikt. CysC upptäcker en nedsatt njurfunktion hos 40 procent av patienterna och är dessutom en av de faktorer som är starkast relaterad till mortaliteten, även om man beaktar andra vanliga riskmarkörer, som ålder, kön, grundsjukdomar och systoliskt blodtryck. Studien påvisar att höga nivåer av CysC har samband med en ökad mortalitet även hos patienter med normalt kreatinin, där alltså den traditionella markören inte förmår upptäcka nedsatt njurfunktion. Även akut njursvikt, i studien definierad som en ökning av CysC-nivåerna med 0,3 mg/l under de första två dyggen av sjukhusvistelsen, förekommer hos en betydande andel av patienterna och medför också en ökad mortalitet.

Förhöjda nivåer av olika inflammatoriska cytokiner, som interleukin-6 (IL-6) och tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) har påvisats både vid hjärtsvikt och vid kronisk njursjukdom. Inflammation antas vara en av mekanismerna vid växelverkan mellan hjärta och njurar vid det kardiorenala syndromet. IL-6, och TNF- α uppvisar rätt olika korrelation med markörer för njurfunktion och hjärtsvikt (NT-proBNP). Speciellt stark var korrelationen mellan CysC och TNF- α . Trots att ett flertal tidigare studier visat på förhöjda nivåer TNF- α hos patienter med hjärtsvikt konstaterades ingen korrelation med NT-proBNP.

Sammanfattningsvis kan konstateras att patienter med akut hjärtsvikt är äldre personer som har många grundsjukdomar och att nedsatt njurfunktion är mycket vanligt. CysC visar sig ha goda diagnostiska egenskaper både för att upptäcka försämrad njurfunktion och akut njursvikt hos patienter med akut hjärtsvikt. CysC har också en stark prognostisk betydelse vid akut hjärtsvikt och kan betraktas som en lovande markör för bedömningen av njurfunktionen och riskbedömningen hos patienter med akut hjärtsvikt.



Sonja Strang-Karlsson

Institutionen för klinisk medicin,
Barnkliniken och Institutet för hälsa
och välfärd

Disputation 17.2.2011
Helsingfors universitet

Små prematurer som vuxna: neurokognitiva funktioner och sömn

En knapp procent av finländska barn föds som små prematurer (födelsevikt under 1 500 g). Utvecklingen inom intensivvården av nyfödda har avancerat snabbt de senaste årtiondena. De små prematurer, som fötts efter introduktionen av modern neonatal intensivvård i slutet av 1970- och början av 1980-talet, är nu unga vuxna. Studier visar att små prematurer i barndomen presterar svagare resultat i kognitiva tester jämfört med barn som fötts vid beräknad tid. De har också en ökad risk för neuropsykiatriska störningar såsom adhd. Man vet inte om problemen kvarstår i vuxen ålder. Målet med doktorsavhandlingen är att öka kunskapen om små prematurers hälsa i vuxen ålder, med fokus på kognitiva funktioner, adhd-symtom och sömn. Doktorsavhandlingen är en del av projektet "Små prematurers hälsa i vuxen ålder" (Pikku-k, The Helsinki study of very low birth weight adults). Studien omfattar 166 små prematurer som vårdats på Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus under åren 1978–1985, samt en kontrollgrupp bestående av 172 personer födda efter fullgången graviditet. Vid 18–27 års ålder deltog de i en klinisk studie, följt av en uppföljningsstudie tre år

senare. I avhandlingens första delarbete undersöks adhd-relaterade symtom med ett frågeformulär riktat till studiedeltagarna (The Adult Problem Questionnaire). I det andra delarbetet studeras kognitiva funktioner såsom närminne, reaktionssnabbhet och inläring med ett datoriserat test (Cogstate). De tre sista delarbetena behandlar olika aspekter av sömn, som undersökts med aktigrafi, en rörelsedetektor som skiljer vakenhet från sömn, samt frågeformulär (Basic Nordic Sleep Questionnaire, Morningness-Eveningness Questionnaire). Som vuxna lever de flesta små prematurer ett normalt, friskt liv. Studien visade att vuxna födda som små prematurer inte uppgav fler adhd-symtom än jämnåriga kontrollindivider. Däremot uppgav den grupp av små prematurer, vars födelsevikt var speciellt låg i förhållande till graviditetens längd (SGA; small for gestational age), fler symtom än både övriga små prematurer och kontrollpersoner. Tillväxthämning under fosterstadiet verkar därför vara en större riskfaktor för självupplevda adhd-symtom i vuxen ålder än prematuritet i sig. Fyndet står i motsats till tidigare studier som visar att små prematurer i barndomen löper högre risk för adhd. Det är möjligt att adhd-symtomen hos små prematurer skiljer sig från "vanliga" adhd-symtom, och de kan också ha en tendens att bli mildare under livets gång.

I linje med tidigare studier rapporterade små prematurer mindre riskbeteende i form av rökning, alkohol- och droganvändning – vilket är uppmuntrande för små prematurer själva och deras familjer. I det kognitiva testet presterade prematurerna i genomsnitt svagare resultat, trots att analyserna begränsades till friska individer.

Sömnstudierna påvisade ingen skillnad i sömnkvalitet eller -längd mellan grupperna, men små prematurer löpte dubbelt så stor risk för snarkning, och de kan därför anses vara en riskgrupp för sömnstörd andning och dess följder. Prematurerna hade även en tidigarelagd dygnsrytm, ett oväntat fynd som kom fram i både objektiva och subjektiva mätningar vid olika tidpunkter. Vi håller på att vidareundersöka det här fyndet som eventuellt kan hjälpa oss att förstå hur människans dygnsrytm utvecklas.



Erik Vahtola

Biomedicinska institutionen/
Farmakologi

Disputation 1.6.2011
Helsingfors universitet

Diabetic Cardiomyopathy and Post-Infarct Ventricular Remodelling – Effects of Levosimendan in a Rodent Model of Type II Diabetes

Diabetes är en självständig riskfaktor för fatala hjärt- och blodkärlssjukdomar. Vid diabetisk kardiomyopati omstruktureras vänster kammare med påföljd att dess funktion nedsätts. Karakteristiska förändringar är hypertrofi, apoptos och ökad fibros. Mekanismer är bl.a. ökning i oxidativ stress och ökad aktivitet av renin-angiotensinsystemet till följd av kronisk hyperglykemi och insulinresistens. På molekylnivå svarar hjärtmuskulcellerna på stress bl.a. genom att modifiera insulinreceptor/PI3K/Akt kinas- och Sirt1/p53-signaler. Dessa signaleringsmekanismer har inte undersökts i diabetisk kardiomyopati. Levosimendan är en kalciumsensibiliserare som används för akut hjärtsvikt i dekomensation. I experimentellt bruk har långvarig behandling med levosimendan påvisats ha gynnsamma effekter på hjärtats omstrukturering.

I denna studie undersöktes diabetisk kardiomyopati i den spontant diabetiska, polygena GK-råtten (Goto-Kakizaki)(T2D modell). Hjärtsvikt hos dessa åstadkoms genom ligerings av

vänster kammars främre neråtgående kransartär, varefter behandling med levosimendan insattes. Vid avslutning undersöktes hjärtprover för skillnader i hypertrofi, fibros och apoptos samt förändringar i proteinuttryck och fosforylering av signaleringsmarkörerna Akt, FOXO3a, Sirt1 och p53. Utöver dessa gjordes en mRNA-microarray av hjärtat från diabetiska råttor som fått levosimendan i fyra veckor. Resultaten visade att de diabetiska råttorna utvecklar karakteristiska drag för diabetisk kardiomyopati med ökad hypertrofi, fibros och apoptos som accelererar efter hjärtinfarkt. Hjärtproverna tydde på förhöjt proteinuttryck av Sirt1 och sänkt Akt/FOXO3a-fosforylering jämfört med kontrollindividerna. En 12 veckors behandling med levosimendan minskade apoptos och hypertrofi och förändrade genuttrycket av flera gener inkluderande *mTOR* och *Hpgd* i diabetiska råttor med hjärtinfarkt.

Maria Paile-Hyvärinen

Institutet för hälsa och välfärd
och Institutet för klinisk medicin,
medicinska avdelningen

Disputation 25.3.2011
vid Helsingfors universitet

Depression and Cognition in Type 2 Diabetes from a Life Course Perspective

Typ 2-diabetes är förknippad med en mängd olika komplikationer som alla kan påverka den allmänna hälsan. Depression förekommer ofta i samband med typ 2-diabetes, och det har föreslagits att depressionen såväl kunde predisponera för diabetes som vara en följd av denna. Graden av depressiva symtom verkar korrelera med sockerbalansen, och följaktligen kan behandling av de depressiva symtomen även påverka sockerbalansen positivt – vid sidan av en positiv effekt på den mentala hälsan.

Ett annat tillstånd som ofta förknippas med diabetes är en nedsatt kognitiv funktion. Ett flertal faktorer som är associerade med diabetes kan modifiera och påverka risken för kognitiva störningar vilka är 1,5 gånger vanligare bland typ 2-diabetiker än bland icke-diabetiker.

Typ 2-diabetes, depression och nedsatta kognitiva funktioner har alla förknippats med låg födelsevikt. Detta avhandlingsarbete fokuserar på effekten av och interaktioner mellan födelsestorlek, depression och kognitiva funktioner i förhållande till typ 2-diabetes från ett livscykelperspektiv.

Över 2 000 personer som ingår i Helsingfors födelsekohortstudie (Helsinki Birth Cohort Study) deltog i studien vid en medelålder av 61 år. För att ge en uppfattning om sockerämnesomsättningen gjordes en sockerbelastning. Beck Depression Inventory (BDI) användes för att uppskatta förekomsten av depressiva symtom. Uppgifter från förlossningsberättelser, rådgivningskort samt nationella register utnyttjades även. En del av kohorten ($n = 1\,247$) deltog också i ett kognitivt test (CogState®) vid en medelålder av 64 år.

Förekomsten av depressiva symtom var vanligare bland typ 2-diabetiker (23,6 %) än bland personer med nor-

mal glukostolerans (16,7 %) (OR = 1,77, $p < 0,001$). Detta berodde troligtvis till en stor del på en samtidig förekomst av kardiovaskulär sjukdom bland diabetikerna. En låg födelsevikt modifierade associationen mellan typ 2-diabetes, kardiovaskulär sjukdom och depression. Associationen mellan depressiva symtom och typ 2-diabetes eller kardiovaskulär sjukdom var dubbelt så stark bland de personer som fötts med en låg födelsevikt ($\leq 2\,500$ g) jämfört med dem som hade en födelsevikt $> 2\,500$ g. De undersökta med känd diabetes som ingick i födelsekohorten hade sämre kognitiva funktioner än de med normal glukostolerans på de flesta testade delområden. Denna effekt förstärks ytterligare av en låg födelsevikt.

I avhandlingen ingick även två publikationer baserade på två kliniska randomiserade prövningar där effekten av paroxetin på lindrigt deprimerade typ 2-diabetiker prövades. Behandlingen med paroxetin hade ingen positiv långtidseffekt på de metabola markörer som studerades.

Detta arbete påvisade att depression är en allmän följeslagare till typ 2-diabetes. Såväl förekomsten av depression samt nedsatt kognitiv funktion förstärktes ytterligare av samtidig förekomst av låg födelsevikt. Låg födelsevikt är med andra ord en viktig riskfaktor för ett flertal kroniska sjukdomar och kan också modifiera sjukdomsrisken och prognosen.