



Nina Kaseva

Barnkliniken, HUCS
 Institutet för hälsa och välfärd,
 enheten för förebyggande av
 folksjukdomar

Disputation 19.12.2014
 Helsingfors universitet

**Inverkan av prematuritet i
 vuxenåldern – fysisk aktivitet,
 näring och stressrespons**

Bakgrund

Stora framsteg har gjorts inom neonatalvården de senaste årtiondena. Detta har lett till ett ökande antal överlevande unga vuxna bland dem som fötts för tidigt med mycket liten födelsevikt (≤ 1500 g). Av okänd orsak uppvisar för tidigt födda unga vuxna riskfaktorer för ett flertal kroniska sjukdomar, bl.a. för hjärt- och kärlsjukdomar, osteoporos och diabetes. Syftet med avhandlingsprojektet var att utreda mekanismerna bakom sambandet mellan prematuritet och hälsa i vuxenåldern med fokus på 1) fysisk aktivitet, 2) näring och 3) stressrespons.

Deltagare och metoder

Avhandlingsarbetet består av fem delstudier. Deltagarna kommer från en kohort unga vuxna födda som små prematurer i Nyland åren 1978–1985 (the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults). Från kohorten har olika delgrupper deltagit i delstudierna i denna avhandling. Vi mätte fysisk aktivitet med hjälp av ett frågeformulär (94 för tidigt födda och 101 kontrollpersoner) samt objektivt med accelerometer (57 för tidigt födda och 47 kontrollpersoner). Kostvanorna undersöktes genom att deltagarna (151 prematurer och 156 kontrollpersoner) antecknade allt de åt och drack under tre dygn. För att mäta stressresponsen deltog 54 för tidigt födda och 40 kontrollpersoner i ett standardiserat stresstest (Trier Social Stress Test). I samband med detta registrerades pulsen och det togs upprepade blod- och salivprov för ACTH-, kortisol-, glukos-, insulin-, adrenalin- och noradrenalinbestämningar.

Resultat

1) Baserat på frågeformuläret konditionstränade prematurgruppen ungefär 50 procent mindre: den årliga frekvensen, totaltiden, totalvolymen och

energikonsumtionen för konditionsträning var klart lägre. Vi kunde inte påvisa några sådana skillnader i fysisk aktivitet grupperna emellan med accelerometerregistrering. 2) Unga vuxna som fötts för tidigt konsumerade klart mindre bär, frukt, grönsaker och mjölkprodukter. Deras dagliga kalcium- och D-vitaminintag var betydligt mindre än kontrollgruppens. 3) De som fötts för tidigt visade en lägre hypotalamus-hypofys-binjure-axelrespons efter psykosocial stress jämfört med vuxna födda efter fullgången graviditet. Detta åtföljdes av en lägre insulinrespons. Vi fann inga tecken på högre stressrespons förmedlad av det sympatiska nervsystemet hos för tidigt födda. Hos för tidigt födda kvinnor var noradrenalinresponsen efter stress lägre.

Slutsatser

För tidigt födda unga vuxna konditionstränar klart mindre och de har ohälsosammare kostvanor än individer födda efter fullgången graviditet. Dessa faktorer inverkar väsentligt på hälsa och välbefinnande, speciellt i denna högriskgrupp. Dessa resultat kan delvis förklara den förhöjda risken för insjuknande i kroniska sjukdomar hos för tidigt födda individer.

Något oväntat fann vi en lägre hypotalamus-hypofys-binjure-axel-respons efter stress i prematurgruppen. Det sympatiska nervsystemets stressrespons var likartade i båda grupperna, förutom den lägre noradrenalinresponsen hos för tidigt födda kvinnor. Resultaten förstärker tidigare tecken på att stressresponsen programmeras i livets tidiga skeden.

Sammanfattningsvis har denna studie utökat kunskap kring eventuella mekanismer bakom sambandet mellan för tidig födsel och sjukdomsrisker i vuxenåldern.



Nina Tolonen

Nefrologiska kliniken,
Invärtesmedicin, HUCS
Folkhälsans forskningscentrum
Forskningsprogrammet
för diabetes och obesitet,
Forskningsprogrameheten,
Helsingfors universitet

Disputation 23.1.2015
Helsingfors universitet

Lipidprofilens betydelse för mikro- och makrovaskulära komplikationer hos typ 1-diabetiker

Bakgrund

Hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken bland typ 1-diabetiker, och den för tidiga dödligheten är särskilt hög hos patienter med diabetisk njursjukdom, nefropati. Diabetisk ögonsjukdom, retinopati, är den vanligaste orsaken till blindhet bland den arbetsföra befolkningen i västvärlden. Tidig identifiering och effektiv behandling av riskfaktorer har en avgörande betydelse för att minska förekomsten av följsjukdomar vid typ 1-diabetes.

Målsättning

Att undersöka sambandet mellan lipidprofiler och diabetisk nefropati, retinopati och kranskärlssjukdom (första hjärtinfarkten, ballongvidgning eller bypassoperation av hjärtats kranskärl) i en stor landsomfattande kohort av patienter med typ 1-diabetes.

Patienter och metoder

Denna avhandling är en del av den pågående FinnDiane-studien (Finnish Diabetic Nephropathy Study), som är en landsomfattande multicenterstudie med målsättningen att identifiera både genetiska och kliniska riskfaktorer för utvecklingen av följsjukdomar vid typ 1-diabetes. Studie I (N = 2 927) och III (N = 1 465) var tvärsnittsstudier. Vid uppföljningen verifierades progression av njursjukdom genom en granskning av alla tillgängliga patientjournaler (studie II, N = 2 304), och uppgifter om kranskärlssjukdom söktes i Finlands patient- och dödsorsaksregister (studie IV, N = 3 520).

Resultat

De rekommenderade lipidvärdena i internationella behandlingsöversikter uppfylldes dåligt, speciellt gällande målsättningen för LDL-kolesterolvån. Förhöjda triglyceridvärden och apolipoprotein (Apo) B-nivåer var oberoende riskfaktorer för utveckling av begynnande njursjukdom (mikroalbuminuri) samt

progression till nefropati (makroalbuminuri). Förhöjda totalkolesterolkoncentrationer var en oberoende riskfaktor för progression till terminal njursvikt. Låga HDL- och HDL2-kolesterolvåer var associerade med proliferativ diabetisk retinopati (PDR) och triglycerider samt triglycerid/HDL-kolesterolförhållandet med lindrig icke-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR). Hos patienter med måttlig till svår NPDR eller PDR var korrelationerna mellan lipider och albuminutsöndring i urinen (AER) starka, men bland patienter utan retinopati kunde inga signifikanta korrelationer observeras. De starkaste lipidprediktorerna för insjuknande i kranskärlssjukdom hos typ 1-diabetiker var ApoB, triglycerider, icke-HDL-kolesterol, ApoB/ApoA1-kvoten samt triglycerid/HDL-kolesterolkvoten.

Slutsatser

En ofördelaktig lipidprofil var associerad med samtliga av de tre undersökta diabeteskomplikationerna, dvs. diabetisk nefropati, retinopati och kranskärlssjukdom. Förhöjda triglycerid- och ApoB-nivåer förutspådde både progression av njursjukdom och insjuknande i kranskärlssjukdom. Betydligt lägre koncentrationer av triglycerider än den för tillfället rekommenderade nivån (< 1,7 mmol/l) ökade risken för progression av njursjukdom och insjuknande i kranskärlssjukdom bland typ 1-diabetiker. När patienterna delades in i grupper på basen av kön, grad av njursjukdom eller glukoskontroll förutspådde inte total- och LDL-kolesterolvåerna kranskärlssjukdom hos kvinnor, patienter med normalt AER eller patienter med HbA1c under 8,3 procent. Förhållandet mellan de aterogena och antiaterogena lipiderna var betydligt bättre prediktorer för kranskärlssjukdom hos dessa patienter. Behandlingsöversikter för typ 1-diabetiker bör eventuellt revideras för att den potentiellt ökade risken för kranskärlssjukdom ska upptäckas.



Maarit Nevalainen

Clinicum, Medicinska fakulteten
Avdelningen för allmänmedicin
och primärhälsövård

Disputation 12.12.2014
Helsingfors universitet

**Att växa till allmänläkare
– att tolerera osäkerhet
och möta risken för
medicinska misstag**

**Growing to be a general
practitioner: Tolerance of
uncertainty and facing the
risk of medical errors**

Målsättningen med min avhandling var att undersöka medicinstuderandes och hälsovårdscentralläkares känslor av osäkerhet, upplevelser av medicinska misstag, hur de klarar av dem och deras inställning till en karriär som allmänläkare.

Denna studie bestod av tre olika material och både kvalitativa och kvantitativa metoder har använts.

Studie I består av 22 studerandes inlärningsdagböcker och skrivelser om på förhand givna tema under deras första kliniska år. Studierna II och III baserar sig på svaren från en tvärsnittundersökning för femte kursens studerande under deras huvudsakliga kurs i allmänmedicin. Studie IV analyserar svar från dels yngre, dels erfarna läkare på en elektronisk enkät.

Svaren från tredje och fjärde kursens studerande pekade på en utvecklingstrend baserad på deras upplevelser av osäkerhet och deras rädslor relaterade till misstag. Studerandena var oroade över sina professionella färdigheter och sin trovärdighet inför patienterna. Dessutom kände de sig förvirrade inför möjligheten att läkarvetenskapen kunde vara otillförlitlig, eftersom de upptäckte motsägelsefulla uppgifter i patientjournalerna. De var också rädda för att begå misstag. Men redan under det första kliniska studieåret började de känna sig mer självsäkra när de hanterade ansvar.

Studerande från femte kursen representerade tydligt två grupper utifrån hur de tolererade osäkerhet och hur rädda de var för att begå misstag. De som tolererade osäkerhet bättre var oftare män, och de hade arbetat en längre tid som

vikarierande läkare. Av dem som tolererade osäkerhet dåligt var 100 procent rädda för att göra misstag, medan 86 procent av dem som tolererade osäkerhet bättre var rädda. De som tolererade osäkerhet dåligt ansåg dock att arbetet som allmänläkare är för svårt och innebär för mycket ansvar. Den här gruppen verkade tolerera icke-medicinska problem lite bättre.

Ungefär tre fjärdedelar av studerande på femte kursen ansåg att arbete som allmänläkare är attraktivt, varierande och utmanande. Å andra sidan ansåg omkring två tredjedelar av dem att allmänläkares arbete är för stressigt. Majoriteten av studerandena ansåg att det viktigaste målet i en allmänläkares arbete är att sälla fram patienter med allvarliga sjukdomar och remittera dem till den specialiserade sjukvården.

I den fjärde studien tolererade 6 procent av de yngre läkarna och 1 procent av de erfarna läkarna osäkerhet dåligt. 70 procent av de yngre och 30 procent av de erfarna läkarna var rädda för att begå misstag. De yngre läkarna medgav oftare sina misstag än de erfarna läkarna, men de erfarna läkarna bad oftare sina patienter om ursäkt för sina misstag. De yngre läkarna använde i högre grad elektroniska databaser och konsulterade kollegerna på arbetsplatsen mer än de erfarna läkarna.

Förmågan att tolerera osäkerhet verkar utvecklas gradvis under de medicinska studierna och utvecklingen fortsätter också efter slutförda studier. Studerande är medvetna om risken att begå misstag och nästan alla är rädda för att begå misstag. Också erfarna läkare är i viss mån rädda för att begå misstag.

DISPUTATIONER



Rahul Raj

Neurokirurgiska kliniken, Hucs
Enheten för intensivvård, Hucs
Forskningsprogramenheten för
molekylär neurologi

Disputation 19.12.2014
Helsingfors universitet

Prognosmodeller för traumatisk hjärnskada

Traumatisk hjärnskada är den största orsaken till död och invaliditet hos den unga befolkningen och ett starkt växande problem hos den åldrande befolkningen. Traumatisk hjärnskada anses vara den mest komplexa sjukdomen i vårt mest komplexa organ, vilket gjort det svårt att utveckla exakta prognosmodeller för de här patienterna. Avsaknaden av prognosmodeller för riskberäkning och patientklassificering har gjort att vården och behandlingen inte nämnvärt utvecklats de senaste decennierna.

I den här avhandlingen visar vi att prognosen hos patienter med traumatisk hjärnskada skiljer sig signifikant från övriga svårt sjuka och skadade patienter vårdade på intensivvårdsavdelning. Patienter med traumatisk hjärnskada är alltså en unik patientgrupp som kräver egna specifika prognosmodeller. För detta ändamål utvecklade vi flera nya prognosmodeller (t.ex. Helsinki CT score, IMPACT-APACHE II) som visade sig fungera betydligt bättre än tidigare modeller. Genom att använda de nya hjärnskadespecifika prognosmodellerna

kan vi bättre övervaka behandlingen och förbättra vår förståelse och behandlingen av patienter med traumatisk hjärnskada. Tillämpningen av prognosmodeller sträcker sig dock utöver vården av den enskilda patienten. Modellernas största potential ligger i att förbättra kvaliteten av framtida forskning och utveckla nya behandlingsstrategier.

Avhandlingen består av fem delpublikationer och undersöker tre intensivvårdsspecifika, en traumaspecifik och tre hjärnskadespecifika prognosmodeller. Modellerna testades på cirka 12 000 patienter med medelsvår till svår traumatisk hjärnskada vårdade på intensivvårdsavdelning under tidsperioden 2003–2012 i Finland och Tyskland. Ålder, medvetandegrad, smärtreaktion och pupillernas ljusreaktion var de faktorer som starkast bidrog till patienternas prognos, medan tillägg av fynd från datortomografi av huvudet endast marginellt bidrog till prognosen. Genom att tillämpa våra nya prognosmodeller på andra patientmaterial kan man ytterligare bekräfta modellernas tillförlitlighet.

DISPUTATIONER



Robert Boldt

Brain Research Unit, O.V. Lounasmaa
Laboratory, Aalto-universitetet
Biomedicinska institutionen/Fysiologi,
Helsingfors universitet

Disputation 11.12.2014
Helsingfors universitet

Anatomiska och funktionella hjärn- nätverk hos seende och synskadade

Hörseln är möjligen vårt viktigaste sinne. Med hjälp av hörseln kan vi bl.a. undvika faror och enkelt skilja tal från oljud. I den första delen av avhandlingen fick försökspersonerna lyssna till en radiopjäsa medan de undergick funktionell magnetresonanstomografi. Vi fann två olika hjärnnätverk som

behandlade pjäsen. Det ena reagerade på både tal och andra ljud, medan det andra registrerade enbart tal.

Synskadade klarar sig väl i vardagslivet och detta anses vara ett bevis för att hjärnan har förmåga att anpassa sig till begränsningar i sin normala funktion. I den andra delen av avhandlingen jämfördes personer som var synskadade sedan barndom med seende. Föga överraskande framgick det att seende reagerade starkare på tal med den vänstra hjärnhalvan. Intressantare var däremot att tidigt synskadade reagerade lika starkt med båda hjärnhalvorna på tal.

Hos blinda behandlas naturligtvis inte synintryck i syncortex. Med funktionell magnetresonanstomografi kan man undersöka adaptationsmekanismerna i synskadade personers hjärnor. I den tredje delen av avhandlingen påvisades det att synskadade hade

större individuella skillnader i tal- och hörselcortex. Syncortex hade däremot större individuella skillnader hos seende. Det kan tyda på att de ökade individuella skillnaderna speglar hjärnans adaptationsmekanismer.

En orsak till våra bristfälliga kunskaper om frontallobens sammansättning kan ligga i frontallobens stora individuella variationer. Vätskediffusions-MR kan påvisa anatomiska nervbanor på individuell nivå. I den fjärde delen av avhandlingen utvärderades anatomiska nervbanor på individnivå. Sedan användes transkranieell magnetstimulering för att aktivera utvalda nervbanor mellan frontalloben och känselcortex medan vi observerade försökspersonernas förmåga att särskilja antalet känselstötter. Försökspersoner kunde inte urskilja antalet känselstötter om ett visst område av frontalloben stimulerades.