

**Tea Kontio**

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för ortopedi och
traumatologi

Disputation 4.9.2020
Helsingfors universitet

Opponent: Mats Hagberg
Göteborgs universitet, Sverige

Handledare: Svetlana Solovieva och
Markku Heliövaara

Modifiering av belastningsfaktorer i arbetet och livsstilsfaktorer har stor potential att öka arbetsinsatsen

Artros är den vanligaste ledsjukdomen globalt och ökar snabbt i prevalens över hela världen. Det är en av de främsta orsakerna till funktionshinder och samhällsörda i de utvecklade länderna och drabbar cirka 250 miljoner människor världen över. År 2020 förväntas artros vara den fjärde största orsaken till år med funktionshinder efter diabetes, fetma och psykiska sjukdomar.

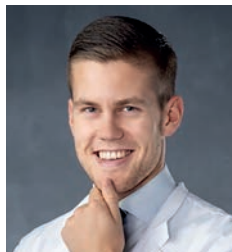
Eftersom befolkningen åldras påverkar artros befolkningen i arbetsför ålder alltmer. Enligt epidemiologiska studier har knäartros kopplats till minskat arbetsdeltagande och arbetsproduktivitet samt tidigt tillbakadragande från arbetskraften. Personer med knäartros har risk för minskat arbetsdeltagande, särskilt i manuella yrken. Däremot finns det mindre kunskaper om faktorer som påverkar arbetsdeltagande bland personer med höftartros.

Denna avhandling genomfördes för att utforska de vägar som leder till för tidig utgång från arbetslivet och för att uppskatta förlusten av arbetslivsår bland personer med arbetsoförmåga på grund av artros. Dessutom var syftet att identifiera livsstils- och arbetsrelaterade riskfaktorer för meniskskador, knäskador och svår, funktionsnedsättande artros i knä och höft. Ett slutligt mål var att bestämma högriskyrken för pension på grund av arbetsoförmåga orsakad av knä- eller höftartros.

Två populationsbaserade kohortstudier användes i denna avhandling. Studien Mini-Finland genomfördes 1978–1980 med en uppföljning fram till 2010 och studien Hälsa 2000 2000–2001 med en uppföljning fram till 2015 (tredje studien). Tre studier baserade sig på nationella administrativa registerdata kompletterade med yrkesspecifik information om fysiska belastningsfaktorer.

En signifikant effekt av artros på arbetsdeltagande hittades med hälften av potentiella arbetslivsår förlorade bland personer med arbetsoförmåga på grund av artros. Fetma och tidigare skada var oberoende riskfaktorer för meniskskador, en möjlig föregångare till knäartros. Fetma, tidigare skada och kumulativ exponering för fysiska belastningsfaktorer var riskfaktorer för sjukhusvistelse på grund av knäartros, medan majoriteten av sjukhusvister på grund av höftartros kunde undvikas genom att minska kroppsvikten. Risken för pension på grund av arbetsoförmåga orsakad av knä- och höftartros bland manuella arbetare tillskrivs starkt utbildningsnivå och hög fysisk arbetsbelastning. Pension på grund av arbetsoförmåga orsakad av höftartros var på liknande sätt förknippad med fysiska belastningsfaktorer och utbildningsnivå, särskilt bland män.

Arbetsdeltagande för personer med funktionsnedsättande artros äventyras väsentligt. Därför blir förebyggande av artros och relaterad arbetsoförmåga i framtiden allt viktigare. För personer med artros i knä eller höft innefattar förebyggande åtgärder bland annat minskning av övervikt, förebyggande av skador och modifiering av arbetsmiljön, särskilt i manuella yrken.



Sami Saku

Helsingfors universitet
Avdelningen för ortopedi och
traumatologi

Disputation 25.9.2020
Helsingfors universitet

Opponent: Søren Overgaard
Södra Danmarks universitet,
Danmark

Handledare: Rami Madanat och
Tatu Mäkinen

Avvikelser i vårdprocessen vid knä- och höftledsplastik

Total ledplastik är idag den vedertagna behandlingen av svår knä- och höftledsartros. Ledplastik minskar artrospatientens smärta och förbättrar rörelseförmågan. Tack vare dagens mycket standardiserade vårdprocesser har längden på sjukhusvistelsen i samband med ledplastik förkortats avsevärt och patienterna kan vanligtvis lämna sjukhuset den andra eller tredje dagen efter operationen. Vissa patienter förblir dock inskrivna längre än tre dagar eller utvecklar komplikationer som kräver återbesök på jourtid, återinskrivning eller nya ingrepp. Målet med denna studie var att utreda orsaker och riskfaktorer för de vanligaste avvikelserna efter knä- och höftledsplastik.

Avhandlingen är uppdelad i fyra delprojekt. Samtliga delprojekt baseras på operationer som utfördes vid Hucs 2014–2017.

Det första delprojektet behandlade återinskrivningar efter total knäledsplastik. Resultaten visade att 6,5 procent av patienter som genomgått knäledsplastik oplanerat återinskrivs inom 30 dagar efter operation och 8,0 procent inom 90 dagar. De tre vanligaste orsakerna för oplanerad återinskrivning var infektion, knäsmärta och gastrointestinala komplikationer. Riskfaktornalysen visade att patienter med astma, psykisk sjukdom och preoperativ valgus-felställning hade en statistiskt signifikant högre risk att återinskrivas.

I det andra delprojektet undersöktes nyttan av en telefonservice som startades för att handlägga bekymmer och frågor hos patienter som nyligen genomgått höft- eller knäledsplastik. Patienternas bekymmer visade sig oftast vara relaterade till användningen av utskrivna mediciner, speciellt smärtstillande mediciner. Telefonservicen identifierade på

ett tillförlitligt sätt de patienter som behövde remitteras till jourmottagningen.

Det tredje delarbetet behandlade fördröjd utskrivning efter knäledsplastik. Medianvårdtiden var 3 dygn, vilket motsvarar det som rapporterats från andra länder. Riskfaktorer för fördröjd utskrivning var högre ålder, högre ASA-poäng, kortare preoperativ gångsträcka, generell anestesi, längre operationstid, längre tid i uppvakningsrummet och operationsdag mot slutet av veckan. En medicinsk orsak till fördröjningen hittades i cirka 80 procent av fallen. De vanligaste orsakerna var fördröjd mobilisering, smärta och misstanke om infektion.

Det fjärde och sista delprojektet undersökte så kallat Medical Emergency Team (MET)-larm på vårdavdelningen för ledplastik. Låg syresaturation, sänkt vakenhetsgrad och hypotension var de vanligaste MET-kriterierna som ledde till larm. Lite drygt hälften av patienterna kunde efter MET-uttryckningen fortfarande vårdas på avdelningen, och resten flyttades till intensivvårdsavdelningen. De vanligaste orsakerna till den kraftiga försämringen i patientens tillstånd var läkemedelsbiverkningar, pneumoni, lungemboli och sepsis. Trots att alla patienter enligt MET-kriterierna hade potentiellt livshotande tillstånd, kunde hälften av patienterna vara kvar på vårdavdelningen tack vare MET-gruppens interventioner.

I den här avhandlingen identifierades flera nya riskfaktorer för avvikelser vid ledplastik. Både vårdtiden och risken för återinskrivning var jämförbara med vad som tidigare rapporteras internationellt, trots betydande skillnader i sjukvårdssystemen. På basis av den här studien är en telefonservice för ledplastikpatienter ett bra sätt att handlägga patienternas postoperativa bekymmer på, och servicen minskar troligen antalet onödiga besök på jourmottagningen.



Janne Purhonen

Helsingfors universitet

Disputation 16.10.2020
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Michael Murphy,
MRC Mitochondrial Biology Unit,
University of Cambridge, UK,

Handledare: Jukka Kallijärvi
och Vineta Fellman

En avhandling baserad på fyra delarbeten: ***"Molecular, metabolic, and therapeutic aspects of respiratory complex III deficiency: Bcs11 mutant mice as an experimental model"***

Mitt doktorandprojekt, som registrerades 2016 på medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet, var en direkt fortsättning på min pro gradu-avhandling. Som magisterstuderande i nutritionslära blev jag intresserad av möjligheten att påverka mitokondriell dysfunktion med ketogen diet. Jag har utfört forskningen på Folkhälsans forskningscentrum. Sjukdomsmodellen jag använt i avhandlingsarbetet är en knock-in-musmodell med samma homozygotiska punktmutation i *BCS1L*-genen (c.232A>G, p.S78G) som förorsakar det tidigt letala GRACILE-syndromet i Finland. Mössen har en snarlik sjukdomsbild med funktionsbrist i andningskedjans komplex III (KIII). Vineta Fellmans grupp vid Lunds universitet har utvecklat musmodellen, som sedan överflyttats till Helsingfors universitet.

Fenotypen hos homozygoter i Lundkolonin (kortlivade, huvudsakligen levermanifestation) skiljer sig från den i Helsingforskolonin (lever upp till 200 dagar och har flera organmanifestationer). Vi har därför utfört helgenomsekvensering på de två musstammarna och i Lundmössen påvisat en spontan mutation i den enda KIII-subenheten (mt-Cyb) som kodas av mitokondriellt DNA (mtDNA). Denna mutation förklarar varför Lundahomozygoterna (*Bcs11*^{p.S78G};mt-Cyb^{p.D254N}) har en svårare KIII-brist och dör tidigt. Vi har utrett den molekylära betydelsen av *mt-Cyb*-mutationen (1). Det är ett unikt sammanträffande att två funktionsförändringar finns i KIII med en mutation i nukleära DNA och en annan i mtDNA. Modellen är också unik då man inte med några molekylärgenetiska tekniker kan åstadkomma mtDNA-mutationer. Jag har i mina studier använt de två olika svårighetsgraderna av KIII-funktionsbrist.

Levermanifestationer har varit mitt speciella intresse i arbetet med musmodellen. Jag har utrett vilka metabola förändringar

som uppstår och vilka signalvägar som påverkas av mutationen. I två interventionsstudier har jag visat att varken ketogen diet (2) eller nikotinamidribosid (3) förbättrar leversjukdomen.

Vi har parat Helsingforsmusstammen med en annan som har transgent alternativt oxidas (AOX) med syfte att utreda om organförändringar på grund av sänkt KIII-aktivitet kan förhindras. AOX hade en dramatisk effekt: överlevnaden ökade från 200 till över 600 dagar och organmanifestationer i hjärta, njure och hjärna förhindrades eller minskades (4).

Forskningsprojektet har krävt många olika metoder. Jag är speciellt intresserad av att utveckla metoderna och har också publicerat en ny metod (A sensitive assay for dNTPs based on long synthetic oligonucleotides, EvaGreen dye and inhibitor-resistant high-fidelity DNA polymerase. *Nucleic Acids Res* 2020.).

Delarbetena i avhandlingen:

1. Purhonen *et al.* A spontaneous mitochondrial epistasis converging on Rieske Fe-S protein exacerbates complex III deficiency in mice. *Nat Commun.* 2020
2. Purhonen *et al.* Ketogenic diet attenuates hepatopathy in mouse model of mitochondrial respiratory chain complex III deficiency caused by a *Bcs11* mutation. *Sci Reports.* 2017
3. Purhonen *et al.* NAD⁺ repletion produces no therapeutic effect in mice with respiratory chain complex III deficiency and chronic energy deprivation. *FASEB J.* 2018
4. Rajendran J, Purhonen J, *et al.* Alternative oxidase-mediated respiration prevents lethal mitochondrial cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2019.

Finska Läkaresällskapet har beviljat mig ett personligt doktorandstipendium för 24 månader. Det är jag mycket tacksam över och jag har kunnat koncentrera mig på min forskning på heltid. Efter disputationen har jag fortsatt som postdoktoral forskare i samma grupp tills jag kan söka en postdoktoral forskartjänst utomlands efter pandemin.