



Cedric Korpjaakko

Folkhälsans forskningscentrum,
Helsingfors
Avdelningen för allmänmedicin
och primärhälsövård,
Helsingfors universitet

Disputation: 16.2.2024, Helsingfors
universitet

Opponent:
Professor Peter M Nilsson,
Lunds universitet, Sverige

Handledare:
Johan Eriksson och Merja Laine

Kardiometabol hälsa och morbiditet hos avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes

Resultat från födelsekohortstudier runt om i världen har påvisat att den rådande miljön under fosterutvecklingen kan påverka uppkomsten av flera kroniska sjukdomar senare i livet. Ett exempel på en ogynnsam intrauterin utvecklingsmiljö är vid typ 1-diabetes under graviditeten.

Än idag klassificeras det som högriskgraviditet när en gravid kvinna har typ 1-diabetes på grund av de ökade förlossningskomplikationerna. Utöver dessa korttida komplikationer har forskning visat att exponering för höga blodsockerhalter under graviditeten kan öka avkomlingarnas risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar i vuxen ålder. Eftersom typ 1-diabetes är sällsynt runtom i världen, baserar sig nuvarande kunskap främst på avkomlingar till kvinnor med graviditetsdiabetes och typ 2-diabetes.

Denna doktorsavhandling består av en registerstudie samt av tre kliniska kohortstudier, där målet var att undersöka om individer födda av mödrar med typ 1-diabetes har högre risk att få kardiovaskulära och metabola sjukdomar i ung vuxenålder än avkomlingar till mödrar utan diabetes.

I registerstudien jämförde vi inköp av receptläkemedel bland avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes och avkomlingar till mödrar utan diabetes.

De var i åldern 7–30 år och födda inom Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt. Ett av avhandlingens huvudfynd var att avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes köper mera specialersatta läkemedel än avkomlingar till mödrar utan diabetes, med tonvikt på kardiometabola läkemedel.

I de tre kliniska studierna undersökte vi avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes och avkomlingar till mödrar utan diabetes i ung vuxenålder. Vi kunde inte hitta några skillnader i ung vuxenålder mellan avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes och avkomlingar till mödrar utan diabetes beträffande sockerbalans, övervikt, ohälsosamma levnadsvanor, avancerade glykemiska slutprodukter eller fettlever. Avhandlingens andra huvudfynd var ökad artärstelhet i ung vuxenålder hos individer födda av mödrar med typ 1-diabetes.

Sammanfattningsvis stöder denna avhandling hypotesen att typ 1-diabetes under graviditeten påverkar avkomlingarnas hälsa på lång sikt. Ökat inköp av receptläkemedel kunde ses från sju års ålder framåt, fastän vi inte kunde observera några skillnader i ung vuxenålder för traditionella kardiovaskulära riskfaktorer mellan avkomlingar till mödrar med typ 1-diabetes jämfört med avkomlingar till mödrar utan diabetes. Därmed krävs det ytterligare högkvalitativa studier i framtiden för att kunna avgöra hur moderns typ 1-diabetes påverkar avkomlingarnas hälsa på lång sikt.

**Sebastian Stenman**

Avdelningarna för patologi och kirurgi, HUS och Helsingfors universitet, Institutet för molekylärmedicin i Finland FIMM

Disputation 26.04.2024
Helsingfors universitet

Opponent:
Catarina Eloy, University of Porto,
Portugal

Handledare:
Johan Lundin, Caj Haglund och
Johanna Arola

Användning av neurala nätverk för prognostiska faktorer i papillärt sköldkörtelcarcinom

Papillärt sköldkörtelcarcinom (PTC) är den vanligaste formen av sköldkörtelcancer och har generellt sett god prognos. Vissa histologiska subtyper, som tallcellsvarianten (TC-PTC), uppvisar dock ett mer aggressivt förlopp och kräver särskild uppmärksamhet. TC-PTC karaktäriseras av att minst 30 % av tumören utgörs av epitelceller som är tre gånger så långa som breda, med liknande kärnförändringar som hos konventionell PTC. På grund av svårigheter att exakt identifiera dessa celler med traditionell mikroskopi är diagnosen av TC-PTC ofta osäker och varierar mellan patologer.

I denna avhandling utvecklades en djupinlärningsalgoritm för att upptäcka och kvantifiera tallceller (TC) i PTC-tumörer. Algoritmen jämfördes med traditionell visuell bedömning i ett internt valideringsset och visade en tydlig korrelation mellan hög TC-andel och kortare återfallsfri överlevnad vid tröskelvärden på 10 %, 20 % och 30 %. Däremot saknade visuell bedömning samma prognostiska värde. Algoritmen testades också på två externa PTC-dataset från Auria Biobank i Finland

och Universitet Bern i Schweiz, och även där bibehölls en hög prestanda. I dessa externa valideringsset korrelerade en TC-andel på 20 % och 30 % med en minskad återfallsfri överlevnad.

Tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs) i tumörmiljön spelar en viktig roll i cancerutveckling och kan påverka prognosen. Högt antal TILs har tidigare visats vara associerat med bättre prognos i vissa cancerformer, inklusive PTC. Eftersom kvantifiering av TILs vanligtvis görs manuellt, vilket är tidskrävande, utvecklades en separat djupinlärningsalgoritm för att segmentera TIL-områden i PTC-tumörer. Algoritmen tränades genom en ny metod med antikropps-färgning (CD45) och applicerades därefter på HE-färgade vävnadssnitt.

Sammanfattningsvis visar resultaten att en djupinlärningsalgoritm effektivt kan identifiera tallceller med hög precision, även i externa dataset. Resultaten indikerar att en TC-tröskel på 30 % kan användas som prognostisk markör för kortare återfallsfri överlevnad i TC-PTC och att patologer bör rapportera TC-nivåer över 10 %. Antikropps-baserad annotering för att träna djupinlärningsmodeller visade sig även vara en lovande metod för precis segmentering av TIL-rika områden i vävnadsbilder.



Atte Sjövall

Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus,
Kliniken för öron-,
näs- och halssjukdomar

Disputation: 26.4.2024, Faltinsalen,
Kirurgiska sjukhuset

Opponent:
Professor Ann Hermansson,
Lunds universitet, Sverige

Handledare:
Docent Anu Laulajainen-Hongisto,
professor Juha Silvola och
docent Antti Aarnisalo

Från mikrobiom i örongången till myringotomitekniker

Med mikrobiom avses en grupp mikroorganismer, som bakterier, virus, svampar och arkéer, deras gener och den omgivning de bosätter sig i. Mikrobiomet är unikt för alla individer och det påverkas av omgivningen. Ett friskt mikrobiom skyddar individen, medan dysbios, en störning i mikrobiomet, kan förorsaka sjukdom, till exempel öka risken för infektioner. Örongångsinfektion är en mycket vanlig infektionssjukdom, oftast en bakteriell infektion, som kräver läkarvård. Trots det finns det relativt få studier på bakterier som orsakar denna infektion. Ännu mindre har man forskat i bakterier och andra mikroorganismer i friska örongångar.

Syftet med denna doktorsavhandling var att studera mikrobiomet i friska örongångar och undersöka vilka de bakterier är som orsakar örongångsinfektion i Finland samt utreda deras antibiotikaresistens. Vi forskade även i behandling av så kallat limöra (sekretorisk otit), också en vanlig öronsjukdom som oftast är följd av en bakterieinfektion i mellanörat.

Två delarbeten var mikrobiomstudier, det tredje var en retrospektiv studie av akut extern otit och det fjärde var en prospektiv studie av limöra och dess kirurgiska behandling. Den första mikrobiomstudien var en pilotundersökning bestående av 41 frivilliga personer med friska öron. Resultaten visade att ”swabbingmetoden”, med vilken vi hade valt att samla mikrobiomprov från örongången, fungerade bra. De vanligaste bakterierna i mikrobiomet visade sig vara *Staphylococcus auricularis*, *Cutibacterium acnes*, *Alloicoccus otididis* och *Corynebacterium otitis*. Det andra delarbetet

undersökte förändringar i mikrobiomet orsakade av långtidsanvändning av hörapparat. Data inkluderade mikrobiomprov av 47 hörapparat-användare och 59 kontrollpersoner. Vi kunde konstatera att de vanligaste bakterierna var desamma som i friska örongångar, men att öron med hörapparat hade lägre diversitet, det vill säga innehöll färre bakteriearter. I friska öron hittade vi i medeltal 99 olika bakteriearter, medan antalet för öron med hörapparat var 70. Inga av de typiska bakterierna som orsakar örongångsinfektion kunde hittas i mikrobiomprov från vare sig friska individer eller hörapparat-användare.

Det tredje delarbetet undersökte 503 fall av akut extern otit behandlade på Öron-, näs- och Halskliniken akutavdelning inom HUS. Bakteriedodlingssvar och antibiotikaresistens av de upptäckta patogena bakterierna analyserades. Studien visade att de vanligaste bakterierna som orsakar örongångsinfektion är *Pseudomonas aeruginosa* och *Staphylococcus aureus*. Antibiotikaresistensen bland dessa bakterier var låg och inga multiresistenta bakterier hittades. Att döma av våra forskningsdata används systemiska antibiotikapreparat i alltför stor omfattning i behandlingen av akut extern otit, vilket ökar risken för resistenta bakteriestammar i framtiden.

I det fjärde delarbetet behandlades 121 öron med sekretorisk otit med ventilationsrör. Myringotomi av trumhinnan gjordes antingen med hjälp av skalpell (44 öron) eller så kallade blodfria metoder, det vill säga radiofrekvensteknik (40 öron) och CO₂-laser (37 öron). Dessa mindre vanliga blodfria metoder visade sig vara riskfria och användbara, men inga större fördelar kunde ses jämfört med snabba och kostnadseffektiva tympanostomiknivar.

**Sandra Uoti**

Clinicum, medicinska fakulteten,
Helsingfors universitet och
Kliniken för allmän thorax-
och matstrupskirurgi, Hjärt- och
lungcentrum, HUS, Helsingfors

Disputation: 2.2.2024, Helsingfors
universitet

Opponent:
Professor Stephen Cassivi,
Mayo Clinic, USA

Handledare:
Docent Ilkka Ilonen och medicine
doktor Saana Andersson, HUS, och
docent Ville Kytö, ÅUCS.

Zenkers divertikel: epidemiologi, handläggning och behandlingsresultat

Zenkers divertikel (ZD) uppstår i gränssområdet mellan svalget och matstrupen. Vanliga symtom är bland annat dysfagi, globus och regurgitation av födoämnen. Prevalensen ökar med åldern och divertikeln påträffas oftare hos män. Incidensen har tidigare estimerats vara kring 2 per 100 000 personer årligen, men uppskattningarna baserar sig på små patientkohorter. Definitiv behandling av ZD innebär kirurgi, och moderna behandlingsalternativ omfattar transcervikal kirurgi eller peroral endoskopi, antingen med styvt eller flexibelt endoskop.

Syftet med denna doktorsavhandling var att beskriva epidemiologin och att etablera incidensen av ZD på en nationell nivå samt att karakterisera hur patologin hanteras och att utforska behandlingsresultat. Bakgrundsmaterialet omfattade alla vuxna patienter med ZD i Finland under perioden 1996–2015. Patientkvaliteter såsom komorbiditet utforskades och behandlingsmetoder definierades. Operativ behandling av ZD indelades enligt metod i tre grupper omfattande transcervikal kirurgiska åtgärder, transoral endoskopisk häftning och en resterande grupp av blandade endoskopiska ingrepp exkluderat diagnostiska ingrepp. Resultaten av operativ behandling evaluerades efter komplikationer, vårdtid och behov av kompletterande ingrepp.

Sammanlagt 2 736 patienter med ZD identifierades. Patienternas medianålder (intervall) var 72 (19–106) år, och 1 278 (46,7 %) av patienterna var

kvinnor. Den årliga incidensen av ZD i Finland etablerades som 2,89/100 000. Incidenstalet var 1,61-faldigt bland män jämfört med kvinnor. Av de identifierade patienterna hade 1 044 (38,2 %) fått kirurgiska åtgärder för ZD. Medianåldern för operativt behandlade patienter var 70 (22–98) år; 416 (39,8 %) var kvinnor, och 606 (58,0 %) hade ingen rapporterad komorbiditet. Endoskopiska metoder var mer populära än transcervikal kirurgiska metoder.

Den valda kirurgiska metoden observerades vara kopplad till den medicinska specialitet som behandlade patienten. Valet av olika kirurgiska metoder varierade också enligt det upptagningsområde för högspecialiserad vård som patienten behandlades inom. Totalt förekom 67 (6,4 %) komplikationer, med en mortalitet på 0,9 %. Förekomsten av komplikationer var förknippad med patientens ålder, den medicinska specialitet som behandlade patienten och den kirurgiska metoden. Också vårdtiden på sjukhus var associerad med patientens ålder, den medicinska specialiteten och den valda kirurgiska metoden. Den medicinska specialiteten och kirurgiska metoden var kopplade till behovet av kompletterande ingrepp.

Utifrån resultaten i avhandlingen kunde incidensen av ZD läggas fast. Behandlingen av ZD varierar dels mellan de medicinska specialiteterna, dels mellan upptagningsområdena för högspecialiserad vård, och de flesta patienter genomgår aldrig operativ behandling. Komplikationer i samband med kirurgisk behandling av ZD förekommer sällan och resultaten av behandlingen beror på både patientdrivna och läkar drivna faktorer.