



## Kliinisen tutkimuksen merkitys

- Kuinka Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehty tieteellinen tutkimus on muuttanut potilaan hoitoa

Minna Mäkinieniemi, Aino-Liisa Oukka

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin julkaisuja  
Publication Series of the Northern Ostrobothnia Hospital District  
2/2018

## KLIINISEN TUTKIMUKSEN MERKITYS

- Kuinka Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehty  
tieteellinen tutkimus on muuttanut potilaan hoitoa

Minna Mäkinen, Aino-Liisa Oukka

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä  
Yhtymähallinto  
Oulu 2018

Minna Mäkinieniemi, tutkimuspalvelupäällikkö, FT, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, Yhtymähallinto, PL 10, 90029 OYS

Aino-Liisa Oukka, johtajaylilääkäri, dosentti, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, Yhtymähallinto, PL 10, 90029 OYS

ISBN 978-952-5238-77-8 (PDF)

ISSN 2343-080X

Oulu 2018

Tekijät: Minna Mäkinieniemi ja Aino-Liisa Oukka	
Julkaisun nimi: Kliinisen tutkimuksen merkitys. Kuinka Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehty tieteellinen tutkimus on muuttanut potilaan hoitoa	
<p>Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehtiin laaja selvitys kliinisen tutkimuksen vaikuttavuudesta. Selvityksessä esitellään erikoisaloittain viime vuosien tutkimustuloksia ja käynnissä olevia kliinisiä tutkimuksia, jotka ovat vaikuttaneet potilaiden saamaan hoitoon ja hoitokäytäntöihin.</p> <p>Selvityksessä käy ilmi, että Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdään paljon laadukasta kliinistä tutkimusta. Huomattava osa tutkimustuloksista pystytään viemään käytännön kliiniseen toimintaan siten, että käyttöön on saatu aiempaa tehokkaampia ja turvallisempia menetelmiä diagnoosien tekemiseen ja potilaiden hoitamiseen. Hoitokäytäntöjen muutoksiin liittyy myös usein hoidollista tai ennusteellista hyötyä tuottamattomien toimien karsimista eli poisvalikointia, joiden kautta hoidosta aiheutuvat kustannukset vähentyvät.</p>	
Avainsanat (asiasanat): kliininen tutkimus	
Kokonaissivumäärä: 66	ISSN: 2343-080X    ISBN: 978-952-5238-77-8
Jakaja: Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri Yhtymähallinto	Tilausosoite: PL 10 90029 OYS

## Sisällysluettelo

1. JOHDANTO.....	7
2. OPERATIIVISET ERIKOISALAT .....	10
2.1. GASTROKIRURGIA .....	10
2.2. LASTEN KIRURGIA .....	10
2.3. NEUROKIRURGIA.....	11
2.4. ORTOPEDIA.....	11
2.5. SILMÄTAUDIT.....	13
2.6. TEHOHOITO .....	14
2.7. UROLOGIA.....	15
2.8. VERISUONIKIRURGIA .....	15
3. KONSERVATIIVISET ERIKOISALAT .....	17
3.1. ENDOKRINOLOGIA .....	17
3.2. GASTROENTEROLOGIA .....	17
3.3. KARDIOLOGIA .....	18
3.4. KEUHKOSAIRAUDET .....	19
3.5. NEUROLOGIA.....	19
3.6. ONKOLOGIA .....	20
3.7. SISÄTAUDIT .....	22
4. LASTENTAUDIT, NAISTENTAUDIT JA GENETIIKKA .....	24
4.1. ENDOKRINOLOGIA .....	24
4.2. INFEKTIOTAUDIT.....	24
4.3. MUNUAISTAUDIT .....	25
4.4. NEUROLOGIA.....	25
4.5. SYÖPÄTAUDIT .....	25
4.6. LASTEN JA VASTASYNTYNEIDEN TEHOHOITO.....	26
4.7. REUMATAUDIT .....	26
4.8. GYNEKOLOGINEN ENDOKRINOLOGIA.....	26
5.0. LISÄÄNTYMISLÄÄKETIEDE.....	28
5.1. OBSTETRIKKA .....	28
5.2. PERINNÖLLISYYSLÄÄKETIEDE.....	29

5. RADIOLOGIA .....	31
5.1. NEURORADIOLOGIA .....	31
5.2. MUSKULOSKELETAALIRADIOLOGIA .....	32
5.3. DOSIMETRIA .....	33
5.4. NÄYTTÖTEKNOLOGIA .....	34
5.5. SÄTEILYSUOJELU .....	34
6. PSYKIATRIA .....	35
6.1. LASTENPSYKIATRIA .....	37
7. TUTKIMUKSEN NYKYTILA PPSHP:ssä .....	38
8. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	41
9. VIITTEET .....	50



## 1. JOHDANTO

Yliopistollisen sairaalan lakisäateisenä tehtävänä on tieteellisen tutkimustoiminnan turvaaminen ja sen kehittäminen alueellaan. Terveydenhuoltolaki ja laki lääketieteellisestä tutkimuksesta asettavat erityisvastuualueen sairaanhoitopiirille velvoitteita tutkimustoiminnan osalta. Erityisvastuualueen sairaanhoitopiireillä pitää olla alueellaan yliopistotasoisien terveyden tutkimuksen tutkimustoimikunta, joka päättää valtion tutkimusrahoituksen myöntämisestä tutkimusryhmille alueelleen.

Lisäksi erityisvastuualueella on oltava eettinen toimikunta, jonka yliopistollisen sairaanhoitopiirin hallitus asettaa seuraamaan, ohjaamaan ja arvioimaan tutkimuseettisten kysymysten käsittelyä alueellaan. Biopankkilaki, laki elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä asettavat myös eettisille toimikunnille velvoitteita koskien biologisten näytteiden ja tietojen tutkimuskäyttöä.

Suomessa tehtävä kliininen lääketieteellinen tutkimus on kansainvälisesti arviotuna ollut vuosikymmeniä korkeatasoista, mikä on taannut ajanmukaisen ja laadukkaan hoidon potilaille. Tämän päivän laadukas tutkimus on huomispäivän hyvää hoitoa. Uudet, tehokkaaksi ja turvallisiksi osoitetut diagnoosimenetelmät ja hoidot otetaan nopeammin käyttöön, kun niitä koskevaa tutkimusta tehdään terveydenhuoltojärjestelmän sisällä.

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri teetti selvityksen tutkimustyön vaikutuksesta potilaiden hoitoon.<sup>1</sup> Sen mukaan kliinisen tutkimustyön vaikuttavuus oli huomattava ja välittyi tutkimusinnovaatioiden ja tutkimustyön synnyttämän asiantuntemuksen kautta. Tutkimustyö on parantanut sairaanhoidon vaikuttavuutta, ja toiminnan tuottavuutta sekä lisännyt henkilöstön ammattitaitoa.

Oma tutkimustyö on siis keskeinen osa yliopistosairaalassa annettavan sairaanhoidon kehittämistä. Myös potilasturvallisuuden, palvelujen ja toimintatapojen yleisen kehittämisen tulee perustua tieteellisen tutkimuksen avulla hankittuun luotettavaan tietoon. Yliopistosairaaloista uudet menettelytavat leviävät muihin sairaanhoitoyksiköihin ja suomalaiseen terveydenhuoltoon hyödyttämään koko maan potilaita ja väestöä.

Lääketieteellisellä tutkimuksella on myös merkittäviä taloudellisia vaikutuksia. Vuonna 2013 terveysteknologia nousi Suomen suurimmaksi korkean teknologian ventialaksi. Terveysteknologia on Suomen ainoa merkittävä korkean teknologian tuotesektori, joka on kasvanut suhdannevaihteluista huolimatta.

Terveysala on arvioitu niin tärkeäksi kasvualaksi, että työ- ja elinkeino-, sosiaali- ja terveys- sekä opetus- ja kulttuuriministeriö valmistelivat yhteistyössä Terveysalan tutkimus- ja kasvustrategian, jonka täytäntöönpanoa arvioidaan joka kolmas vuosi. Strategia sisältää keskeiset toimenpidesuositukset tutkimus- ja innovaatiotoiminnan systemaattiseksi kehittämiseksi sekä terveysalan investointien lisäämiseksi ja alan talouskasvun aikaansaamiseksi. Strategian keskiössä ovat yliopistollisten sairaaloiden ja niiden ympärille syntyneiden osaamiskeskitymien kehittäminen tutkimuksen ja yritystoiminnan kumppanuuksien näkökulmasta.

Valtio on vuodesta 1957 lähtien tukenut yliopistosairaaloiden opetus- ja tutkimustoimintaa maksamalla niille suurempaa valtionosuutta tai erilliskorvausta opetuksen ja tutkimuksen aiheuttamiin kustannuksiin. Vuosina 1972-1992 korvaus oli 10-12 prosenttia käyttökustannuksista. Vuoden 1994 jälkeen valtionosuusjärjestelmää muutettiin, ja rahoitus muutettiin laskennalliseksi siten, että se määräytyi tutkintojen ja yliopisto-sairaaloissa tehtyjen tieteellisten artikkeleiden ja väitöskirjojen perusteella.

Tämän jälkeen valtion rahoitus on jatkuvasti vähentynyt ja leikkaukset ovat koskeneet voimakkaammin tutkimusta kuin opetusta. Tutkimusrahoitus on pienentynyt yli 70 prosenttia vuodesta 2002. Eduskunnan valtiovarainvaliokunta totesi 2015 vuoden talousarvioesitystä käsitellessään, että rahoituksen vähentämisen myötä kliinisen lääketieteen tutkimuksen taso on jo alkanut hiipua, ja lisäsäästöt uhkaavat vakavasti terveydenhuoltojärjestelmämme kykyä uudistaa ja kehittää potilaiden saamia hoitoja.

Vuonna 2010 säädetty terveydenhuoltolaki toi muutoksia yliopistotasaisen terveyden tutkimuksen rahoitukseen. Terveydenhuoltolain mukaan valtion tutki-



musrahoitus jaetaan hakemusten perusteella tutkimushankkeille eikä tutkimuksen infrastruktuurikustannuksia voi kattaa valtion rahoituksella kuten aiemman lainsäädännön aikana. Sosiaali- ja terveysministeriön ohjaus on myös lisääntynyt, ja sosiaali- ja terveysministeriö määrittelee nelivuotiskausittain tutkimuksen painoalueet ja tavoitteet yhteistyössä tutkimustoimikuntien kanssa.

Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdään laadukasta kliinistä tutkimusta, jonka tulokset heijastuvat suoraan hoitokäytäntöihin. Useimmat potilaiden diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvät uudistukset ja parannukset perustuvat kliinisiin havaintoihin ja tieteelliseen tutkimukseen. Potilashoidon tulee perustua tieteellisesti osoitettuun tehoon ja turvallisuuteen sekä tutkimuksen perusteella jatkuvasti täydennettäviin suosituksiin.

Tämä raportti esittelee yhteenvetona viime vuosien tutkimustuloksia, jotka ovat parantaneet potilaiden hoitoa OYS:ssa. Useat tutkimustulosten pohjalta tehdyt hoitokäytäntömuutokset ovat johtaneet myös terveydenhuollon kustannusten laskuun tai hillinneet niiden kasvua.

Raportti osoittaa, kuinka esimerkiksi lasten- ja korvaklinikalla on voitu vähentää merkittävästi kajoavia tutkimuksia ja toimenpiteitä, joiden hyöty on omissa tutkimuksissa osoitettu pieneksi. Vastaavia esimerkkejä löytyy myös muilta erikoisaloilta, kuten ortopedialta, jossa akillesjännerepeämien ja nilkkamurtumien hoitokäytäntöjä on muutettu OYS:ssa saavutetun tutkimusnäytön pohjalta.

Raportissa esitetään useita menossa olevia kliinisiä tutkimuksia, joiden odotetaan laskevan hoidon kustannuksia merkittävästi. Hoitokäytäntöjen muutosten suorat taloudelliset vaikutukset ovat selkeästi osoitettavissa. Hoidollista tai ennusteellista hyötyä tuottamattomien toimien karsiminen saa aikaan kustannussäästöjä, jotka ovat samoin helposti todennettavissa.

Merkittävää kustannuskehityksen kannalta on myös uusien menetelmien käyttöönoton arviointi. Esimerkiksi magneettitutkimusten käyttö laajenee jatkuvasti, joten on tarpeen arvioida kriittisesti niiden todellinen hyöty diagnostiikassa ja hoidon seurannassa. Vaikuttavan hoidon tuottaman taloudellisen hyödyn laskeminen on monimutkaisempaa, mutta hoitojen vertailua voidaan tehdä myös taloudellisilla mittareilla.

Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdään lisäksi paljon muuta perus- ja translationaalista sekä epidemiologista tutkimusta, joka ei suoraan vaikuta hoitokäytäntöihin, mutta lisää sairauksien ymmärtämistä. Niiden tulokset voivat tulevaisuudessa johtaa uusiin tutkimuksiin, joilla on suoraa vaikutusta potilaan hoitoon.

## 2. OPERATIIVISET ERIKOISALAT

### 2.1. GASTROKIRURGIA

Avanneaukkoon kehittyvät tyrät ovat varsin tavallisia avanneleikatuilla potilaila. Olemme tutkineet tyräverkon merkitystä tyrien ennaltaehkäisyssä<sup>2</sup>, ja samalla pyrimme löytämään tähystyskirurgiaan parhaan mahdollisen tekniikan tyrien ehkäisemiseksi. Laparoskooppisiin haavatyräleikkauksiin todettiin liittyvän vakavia komplikaatioita, joten gastrokirurgialla käynnistettiin tutkimussarjoja selvittämään, miten ongelmia voitaisiin välttää. Aiheesta on jo julkaistu<sup>3</sup> ja meneillään on kolme projektia, joista tärkein on randomisoitu prospektiivinen monikeskustutkimus.

APPAC-tutkimus, jossa vertaillaan antibioottihoitoa ja umpilisäkkeen poistoa akuutissa umpilisäkkeen tulehduksen hoidossa, on kiinnostanut maailmanlaajuisesti, koska sen tulos saattaa muuttaa radikaalisti komplisoitumattoman umpilisäkkeen tulehduksen hoitolinjoja. Kustannusanalyysi on myös tekeillä. APPAC-tutkimuksesta on tulossa useita julkaisuja<sup>4</sup> ja ilmeisesti 3 väitöskirjaa. Yhtenä tärkeimmistä on OYS:sta johdettu Peri-APPAC-tutkimus, jossa selvitetään sairastetun periappendikulaari abskessin jälkeisiä hoitolinjoja.

Robottikirurgiasta kolorektaali-kirurgiassa on jo suhteellisen paljon julkaisuja, joiden taso on varsin vaatimaton eivätkä tulokset ole osoittaneet robottikirurgian hyötyjä perinteisiin tekniikoiden nähden. Gastroenterologian tutkimusryhmässä on tutkittu robottivusteista rectopexiaa eli peräsuolen ripustusleikkauksista RCT asetelmassa. ROLARR-tutkimuksessa verrattiin robotti- ja laparoskooppista kirurgiaa peräsuolisyövän hoidossa ja siinä todettiin robottikirurgiasta olevan etua tietyille valikoiduille potilasryhmille<sup>5</sup>.

Gastrokirurgialla on myös tehty ensimmäinen kattava tutkimus potilassarjalla ruokatorven spontaanin puhkeamisen hoidosta. Tutkimuksessa osoitettiin ruokatorven stenttauksen olevan hyvä hoitovaihtoehto ruokatorven spontaanin perforaation hoidossa<sup>6</sup>. Perinteisesti tämä vaiva on hoidettu ruokatorven poistolla tai muilla suurilla avoleikkauksilla.

### 2.2. LASTEN KIRURGIA

Lasten kraniofaciaalikeskuksessa tehdään vaativia kirurgisia toimenpiteitä synnynnäisten poikkeavuuksien hoitamiseksi, ja potilaita lähetetään toimenpiteisiin useista sairaaloista Suomesta. Leikkausmenetelmien kehittäjänä OYS on ollut edelläkävijä<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup> ja keskuksessa on muun muassa kehitetty ja otettu käyttöön uusi leikkausinstrumentti lasten kallon epämuodostusleikkauksiin (distraktio-kranioplastia)<sup>15</sup>. Tutkimusyksikössä on myös arvioitu "frontal cranial modeling" leikkausmenetelmän tuloksia ja menetelmä on todettu turvalliseksi ja toimivaksi<sup>16</sup>.

### 2.3. NEUROKIRURGIA

Neurokirurgialla on kerätty ja tutkittu laajoja pohjoissuomalaisia aineistoja ja selvitetty akuutin aivovaurion syntyperää, riskitekijöitä ja hoitojen vaikutuksia.

Aivovammatutkimuksessa merkittävin viimeaikainen tutkimus on laajalti julki-suudessakin <sup>17</sup> noteerattu päänsä loukanneiden potilaiden 15 vuotta kestänyt seurantatutkimus <sup>18</sup>. Lievästi päänsä loukanneilla oli seitsemänkertainen kuoleman riski ja 13 vuotta lyhyempi elinikä vertailuväestöön nähden alkoholin käyttöön liittyvien kuolemansyiden takia. Tutkimustuloksen takia tämä riskiryhmä tunnistetaan aikaisempaa paremmin ja valistus voidaan kohdistaa suurentuneen kuoleman riskin ryhmään. Tutkimustulokset todennäköisesti muuttavat pään loukanneiden potilaiden hoitokäytäntöjä.

Neurologian ja neurokirurgian yhteistyönä tehdyssä aivoverenvuotojen väestöpohjaisessa tutkimuksessa saatuja tuloksia on sovellettu hoitoon omassa sairaanhoitopiirissämme, ja niihin on myös viitattu hoitokäytännöissä. Merkittävin viimeaikaisista tutkimustuloksista on kansainvälisen yhteisjulkaisun tulos: aivoverenvuotopotilaiden verenohennushoidon nykyistä tehokkaampi kumoaminen akuuttivaiheessa vähentää merkittävästi potilaiden kuolleisuutta <sup>19</sup>.

### 2.4. ORTOPEDIA

Ortopedialla tehdään paljon tutkimusta, joka on varmasti vaikuttanut maailmanlaajuisesti esimerkiksi nilkan murtumien operatiiviseen hoitoon, polven osatekonivelten leikkausindikaatioihin ja juuri julkaisimme uuden kansainvälisen luokituksen osteonekrooseille. Vuonna 2012 julkaistu tutkimus tekonivelinfektioiden hoidon lyhentämisestä vaikutti hoitokäytäntöihin, jonka seurauksena hoitoaikoja on lyhennetty ja saatu merkittävää kustannussäästöä.



#### Akillesjännerepeämätutkimus

Akillesjännerepeämän hoidosta on tehty useampia korkealaatuisia tutkimuksia, jotka ovat muuttaneet akillesjännerepeämän hoitokäytäntöjä. 2000-luvun alussa hoitokäytännöksi otettiin tutkimusnäytön perusteella varhaismobilisaatio ja aikaistettu varaaminen kipsilastalla<sup>20, 21</sup>. Vuosina 2004-2009 osoitettiin, että pelkällä vamman ompelulla saadaan yhtä hyvä tulos kuin augmentoiden faskialäpällä<sup>22, 23</sup>.

Nykyään äkillinen akillesjänteen repeämä hoidetaan yhä useammin konservatiivisesti ilman leikkausta. Vaikka akillesjänteen repeämän esiintyvyys on noussut<sup>24</sup>, niin leikkauksia tehdään enää noin 10 vuosittain eli noin 40 vähemmän kuin aiemmin.

Pohjelihasvoima jää konservatiivisesti hoidetuilla kuitenkin keskimäärin 10-20 % heikommaksi. On osoitettu, että ellei pohjelihasvoima ei-leikattuihin verrattuna palaudu yhden vuoden kuluessa, se ei muutu 14 vuoden seurannassakaan<sup>25, 26</sup>.

#### Nilkkamurtuman hoitoa koskevat vertailevat tutkimukset

Nilkkamurtumien ilmaantuvuus on lisääntynyt viime vuosikymmenten aikana (Pohjois-Suomi 154 /100 000) ja nilkkamurtuma on lonkkamurtuman jälkeen yleisin leikkausta vaativa murtuma.

”Nilkkaryhmä” tekee aktiivisesti tutkimustyötä nilkkamurtumien hoitoon ja diagnostiikkaan liittyen. Tulokset ovat muuttaneet nilkkamurtumien diagnos-

tiikkaa<sup>27, 28</sup> ja hoitokäytäntöjä sekä Suomessa että todennäköisesti myös maailmanlaajuisesti, etenkin ns. syndesmoosi-vammojen osalta<sup>29, 30, 31, 32, 33, 34, 35</sup>.

Yhä useampi potilas voidaan jatkossa hoitaa ilman leikkausta ja/tai pienemmällä, kevyemmällä hoidolla. Tutkimustemme mukaan noin puolet nilkkamurtumista soveltuu konservatiiviseen hoitoon eli voidaan hoitaa ilman leikkausta<sup>36, 37</sup>. Alustavien tutkimustulosten mukaan leikkausmäärät tulevat tulevaisuudessa vähenemään entisestään, arviolta noin 30 prosenttia nykyisestä, ja myös konservatiivinen hoito tulee lyhentymään ja keventymään. Polikliinisiä seuranta-käyntejä voidaan vähentää ja todennäköisesti jatkossa lopettaa ainakin ns. vakaisiin nilkkamurtumiin liittyen<sup>30</sup>.

## 2.5. SILMÄTAUDIT

Sidekalvon tulehdus eli konjunktiviitti on yleisin silmätulehdus. OYS:ssa tehdyn yli 5 500 silmänäytettä kattavan selvityksen perusteella saatiin käsitys tulehduksen yleisimmistä aiheuttajista sekä todettiin taudinaiheuttajien eroavan merkittävästi eri-ikäisillä potilailla. Myös antimikrobisten lääkkeiden tehossa sekä antimikrobilääkkeiden resistenssissa todettiin eroavaisuuksia potilasryhmien välillä. Tutkimusnäytön pohjalta on voitu tehdä ohjeistus konjunktiviitin hoidosta sekä silmlääkäreille että perusterveydenhuoltoon, jotta hoito voitaisiin kohdentaa mahdollisimman osuvasti<sup>38</sup>.

Sairaanhoitopiirin alueella liikkuva silmätutkimusyksikkö vie diabeetikoiden retinopatiaseulonnan silmänpohjakuvin ihmisten kotikuntiin. Seulonnan tarkoituksena on poimia hoitoa tarvitsevat potilaat oikea-aikaisesti hoidon piiriin. Kokonaisuutena seulonnan kattavuus on järjestelmän ansiosta parantunut ja viive hoitoon pääsyssä lyhentynyt. Hyvin toimiva seulontajärjestelmä näkyy diabeteksen aiheuttaman näkövammautumisen huomattavana vähenemisenä sairaanhoitopiirin alueella verrattuna valtakunnallisiin diabeteksen aiheuttamiin näkövammautumislukuihin<sup>39, 40</sup>.

Kaihileikkaus laskee silmänpainetta, joten kohonnut silmänpaine on nykyisin kaihileikkauksen indikaatio. Varsinaiseen silmänpaineleikkaukseen ei ehkä tarvitse mennä ollenkaan. Kaihileikkauksen vaikutus on pitkäaikainen eikä prospektiivisessä tutkimuksessa neljän vuoden seurannan aikana osoittanut hiipumisen merkkejä, joten tutkimustulos on kannustanut käyttämään kaihileikkausta silmänpaineen hoitona soveltuvilla potilailla<sup>41</sup>.

Verkkokalvon keskiosan eli makulan alueen reiän operatiivisen hoidon tuloksia sekä verkkokalvokirurgisen leikkauksen (vitrektomia) vaikutusta potilaiden koettuun elämänlaatuun selvittävän tutkimuksen tavoitteena on löytää ne potilaat, joille leikkaushoidosta odotettavissa oleva hyöty olisi mahdollisimman suuri. Leikkauspäätöstä tehdessä voidaan hyödyntää tutkimuksen tuloksia optimaalisesta visustasosta ja oirekuvasta ennen leikkausta<sup>42</sup>.

## 2.6. TEHOHOITO

### Potilaan hoitoprosessin kehittäminen

Teho-hoidon tutkimusyksikkö on kehittänyt mittarin tehohoitopotilaiden hoitoisuuden arvioimiseksi ja käytännön päivittäisen johtamisen työkaluksi helpottamaan hoitajaresurssin allokoimista ali- tai yliresursoinnin välttämiseksi (ns. THLJ indeksi) <sup>43</sup>. THLJ:n avulla seurataan henkilöstöresurssien kohdentamista päivittäisessä toiminnassamme. Olemassa oleva henkilöstöresurssi on pystytty kohdentamaan paremmin potilaiden tarpeita vastaavaksi.

Myös kriittisesti sairaiden lasten hoidon tuloksia on tutkittu <sup>44</sup>. Hoidon tulokset Suomessa vaihtelivat merkittävästi sairaalatyypeittäin ja potilaiden kuolemanriski oli pienin yliopistosairaaloissa ja lasten hoitoon erikoistuneissa yksiköissä. Tutkimustulokset puoltavat kriittisesti sairaiden lasten hoidon keskittämistä maassamme suurempiin yksiköihin yliopistosairaaloihin.

### Hoitomenetelmien kehittäminen

Aorttaläppä- ja sepelvaltimokirurgisilla potilailla osoitettiin satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimusasetelmassa korkea-annos insuliinihoidon suojaavan sydänlihasta leikkauksen jälkeiseltä iskemia-reperfuusiovauriolta lumehoitoon verrattuna <sup>45</sup>. Korkea-annos insuliinihoito on nykyisellään käytössä oleva hoitomuoto kombinoiduissa läppä-sepelvaltimoleikkauksissa, jossa on suuri riski sydänlihaskuolemaksi.

Sydänleikkauksessa ns. miniperfuusiotekniikan osoitettiin satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vähentävän potilaan aivoveritulppien riskiä tavanomaiseen sydänkeuhkokoneella toteutettuun leikkauksenaikaiseen keinoverenkiertoon verrattuna <sup>46</sup>.

### Diagnostisten menetelmien arviointeja

Kriittisesti sairailta potilailla vartalon tietokonekerroskuvaus johti potilaan hoidon muuttumiseen 61 prosentissa tapauksista <sup>47</sup>. Vartalon TT-tutkimus on hyödyllinen kriittisesti sairailta potilailla, joilla muut kuvantamismenetelmät jäävät tuloksettomiksi, vaikka menetelmä on muita menetelmiä kalliimpi ja vaatii vaikeasti sairaan potilaan kuljettamisen radiologian yksikköön. Yhdenkään potilaan kohdalla tutkimus ei aiheuttanut häiritsevää tapahtumaa.

Aivoverenvuotopotilaiden sydämen toiminnan seurantamenetelmiä arvioivassa tutkimuksessa <sup>48</sup> osoitettiin, että valtimopainekäyrän muotoon perustuvalla uudella vähemmän kajoavalla monitorointimenetelmällä ei voida luotettavasti mitata aivoverenvuotopotilaiden sydämen toimintaa, koska menetelmä ei ota huomioon näiden potilaiden valtimoverenkierrossa tapahtuvia vastuksen muutoksia. Uutta monitorointimenetelmää ei näin ollen voida käyttää tämän potilasryhmän valvontaan.

Erilaisia keuhkokuumeen virusdiagnoosiin menetelmiä vertailevassa tutkimuksessa<sup>49</sup> osoitettiin, että riittävä virusetiologian diagnostiikka edellyttää arvioituista menetelmistä kajoavaa näytteenottotekniikkaa ja vaativaa multiplex PCR-teknikkaa. Kajoavammalla näytteenottotekniikalla saadaan aiheuttaja selville 92 prosentissa tapauksista. Virusetiologian diagnostiikalla on merkitystä potilaiden erityistarpeen sekä lääkehoidon suunnittelussa.

#### Koulutusmenetelmien arviointia

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimusasetelmassa todettiin, että simulaatiokoulutuksella voitiin merkittävästi parantaa tehohoitajien taitoja hengityslaitteiden käytössä olevan potilaan keuhkokuumeen estämisessä verrattuna tavanomaisen perehdytyksen saaneisiin hoitajiin<sup>50</sup>.

Paremmat hoitotulokset kontrolliryhmään verrattuna säilyivät kuuden kuukauden seuranta-ajan. Koulutustoiminnalla on voitu merkittävästi vähentää hoitoon liittyvien keuhkokuumeiden määrää.

### 2.7. UROLOGIA

Eturauhassyöpää epäiltäessä magneettikuvauksen käyttöä on esitetty jopa rutiinitutkimukseksi viime vuosina. Oulussa toteutetussa tutkimuksessa osoitimme, että magneettikuvauksen hyöty primaaridiagnostiikassa on hyvin rajallinen, ja käytännössä magneettikuvausta ei kannata tehdä eturauhassyöpäepäilyyn vuoksi ennen kuin eturauhasen koepalat on kertaalleen otettu ja jos niissä ei syöpää todeta<sup>51</sup>.

Virtsarakkosalisyöpä on miesten kolmanneksi yleisin syöpä. Suomalaisissa ja pohjoismaisissa monikeskustutkimuksissa olemme osoittaneet, että ensimmäisen rakkokasvaimen endoskooppisen höyläyksen yhteydessä annettu virtsarakon sisäinen sytostaattihuuhtelu vähentää merkittävästi taudin uusiutumista<sup>52</sup>. Immunologisen vasteen herättäminen virtsarakon sisäisillä BCG-huuhteluilla on tehokas hoito korkean riskin virtsarakkosalisyöpässä<sup>52, 53</sup>.

### 2.8. VERISUONIKIRURGIA

Alaraajojen laskimosairauksien diagnostiikka ja hoitolinjat muuttuivat noin 10 vuotta sitten radikaalisti tutkimustyön seurauksena<sup>54, 55, 56, 57</sup>. Potilaiden laskimoanatomia ja mahdollinen vajaatoiminta selvitetään ensimmäisellä polikäynnillä ultraäänitutkimuksella, mikä mahdollistaa hoitojen täsmällisen suunnittelun. Suonensisäiset hoitomenetelmät ovat korvanneet perinteiset toimenpiteet lähes täysin. Vain noin 5 prosenttia "suonikohjupotilaista" leikataan.

Vatsa-aortan aneurysman hoito on muuttunut viimeisten 10-15 vuoden aikana vähemmän invasiiviseen suuntaan eli avoleikkausten määrä on vähentynyt ja endovaskulaaristen nivusen kautta laitettavien stenttiproteesien määrä on li-

sääntynyt. Tämä on johtanut kuolleisuuden ja sairastavuuden pienentymiseen sekä sairaalahoitoaikojen lyhentymiseen. Myös entistä iäkkäämpiä ja sairaampia potilaita voidaan hoitaa.

Oulussa tehtyjen tutkimusten mukaan käytössä oleva stenttiproteesimalli ja yleensäkin endovaskulaarinen hoitomenetelmä on turvallinen ja tehokas vähentämään aneurysmarepeämään liittyvää kuolleisuutta myös korkean leikkausriskin potilailla<sup>58, 59, 60, 61, 63, 62</sup>.



### 3. KONSERVATIIVISET ERIKOISALAT

#### 3.1. ENDOKRINOLOGIA



1980-luvulla havaitsimme, että Pohjois-Pohjanmaalla oli muuta maata yleisemmin potilaita, joilla oli viitteet familiaaliseen endokriiniseen kasvainoireyhtymään (ns. MEN1-oireyhtymä). Yhteistyössä kliinisen genetiikan ja kansainvälisten yhteistyökumppanien kanssa löysimme oireyhtymään liittyvän geenivirheen ja sittemmin kuvattiin taustalla oleva molekyylogeneettinen poikkeavuus.

Tämän tutkimusprojektin aikana olemme oppineet valtavasti ja sen myötä olemme luoneet valtakunnalliset periaatteet tämän oireyhtymän seulontaan, diagnostiikkaan, seurantaan ja hoitoihin. OYS:sta on muodostunut tässä asiassa osaamiskeskus.

MEN1-oireyhtymän lisäksi kuvasimme ensimmäisenä maailmassa toisen geenivirheen, johon

liittyy alttius aivolisäkekasvaimiin (muun muassa nuorena ilmaantuva gigantismi tai akromegalia). Tämän ns. AIP-geenivirheen osalta pitäisi vielä tehdä paljon sukujen seulontaa ja luotava asiaan liittyvää ohjeistoa.

Tutkimuksen antaman osaamisen myötä olemme luoneet toimivat ja kustannustehokkaat kliiniset periaatteet, joista koko erityisvastuualue on hyötynyt. Osaaminen on lisäksi lisääntynyt myös genetiikalla, kuvantamisella ja kirurgialla erityisesti neuroendokriinisten kasvaimen diagnostiikan ja hoidon osalta.

#### 3.2. GASTROENTEROLOGIA

Tulehdukselliset suolistosairaudet (IBD) ovat lisääntyneet viime vuosikymmeninä. Tyypillisesti nämä sairaudet puhkeavat nuorella aikuisiällä ja työikäisinä. IBD-sairauksien vaikeimmat muodot aiheuttavat merkittäviä lääkekustannuksia sekä välillisiä kustannuksia yhteiskunnalle työkyvyttömyyden aiheuttajana.

Yksikkömme on osallistunut tämän sairausryhmän kansalliseen tutkimukseen, jossa vaikeimpien biologisten hoitojen optimaalista kestoä tutkittiin. Olemme myös osallisena kahdessa tulehduksellisen suolistosairauden biologisen lääkehoidon tehoa ja turvallisuutta selvittävissä tutkimuksissa. Toinen näistä tutkimuksista selvittää biosimilaari-lääkityksen siedettävyyttä, turvallisuutta ja tehoa.

Kustannustehokkaan toiminnan saavuttaminen vaatii tutkimustyötä alueellisten tekijöiden tunnistamiseksi. Olemme osana Oulun yliopiston kohortti 1966 gastroenterologista ryhmää selvittelleet toiminnallisten vatsavaivojen tekijöitä. Lisäksi olemme aloittaneet yksityisen yrityksen kanssa yhteistyössä tutkimuksen (GP-CLINVALID). Tässä tutkimuksessa on tarkoitus tutkia yksikössämme noin 1000 perusterveydenhuollon aikuisten gastroskopiaan tulevaa potilasta. Tutkimuksessa selvitetään tyypillisten potilaiden syitä tutkimukseen, oireita, gastroskopia-tutkimuksen tarkoituksenmukaisuutta, tutkimuslöydöksiä ja uusia mahdollisia diagnostisia tutkimusmetodeja.

### 3.3. KARDIOLOGIA

Äkillinen, odottamaton sydänpysähdys

OYS:ssa on tutkittu sydänpysähdysten vaaratekijöitä jo yli 25 vuoden ajan. Aiheesta on julkaistu yli 30 väitöskirjaa ja muun muassa katsausartikkeli (2001), joka on ohjannut maailmanlaajuisesti tämän alan tutkimustoimintaa<sup>63</sup>.

Oulussa ja Kanadassa tehty tutkimustyö<sup>64</sup> on johtanut siihen, että parhaillaan on menossa kansainvälinen iso satunnaistettu tutkimus, jossa on mukana yli 90 tutkimuskeskusta ympäri maailmaa. Tässä tutkimuksessa satunnaistetaan potilaat, joilla on poikkeava sydämen autonomisen hermoston säätely sydäninfarktin jälkeen joko rytmihäiriötahdistinhoitoon tai standardihoitoon.

Sepelvaltimon haarautumiskohdan pallolaajennus

OYS:n kardiologian osastolla tehdään noin 1000 pallolaajennustoimenpidettä vuosittain. Tutkimuksessa vertailtiin kahta eri tekniikkaa sepelvaltimon haarautumiskohdan pallolaajennuksessa ja verkkoputken asetuksessa<sup>65</sup>.

Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään: toimenpide tehtiin siten, että laitettiin vain yksi verkkoputki (stentti) isompaan sepelvaltimohaaraan vs. laitettiin verkkoputket molempiin haaroihin. Osoittautui, että hoitotulokset olivat yhtä hyvät yhden stentin ja kahden stentin tekniikalla, kun potilaiden kuolleisuutta, sydäninfarkteja ja uuden toimenpiteen tarvetta seurattiin viiden vuoden ajan.

Yhden stentin ryhmässä toimenpiteeseen kulunut toimenpideaika oli merkittävästi pienempi, varjoaineen kulutus vähäisempi ja potilaan saama säteilyannos pienempi kuin kahden stentin ryhmässä. Olemme siirtyneet yhden stentin hoito-

käytäntöön, joka siis tuo hyvän lopputuloksen pienemmillä resursseilla (toimenpideaika, varjoaineen kulutus, stenttien kulutus, säteilyn käyttö). Jatkotutkimuksessa vertailtiin jälkilaajennuksen tekemistä kahdella pallolla ja sitä, ettei jälkilaajennosta tehty ollenkaan. Tutkimustulokset osoittivat, että hoitotulokset ovat yhtä hyvät ilman jälkilaajennusta <sup>66</sup>. Näin ollen hoitokäytäntö muuttui ja toimenpidekustannukset ovat 200 euroa pienemmät.

#### Sepelvaltimon päärunkohtauman hoito

OYS:n kardiologian osastolla tehdään vuosittain noin 50 päärunkohtauman toimenpidettä. Parhailtaan on menossa tutkimus, jossa sepelvaltimon päärunkohtauman hoidossa verrataan pallolaajennusta ohitusleikkaukseen.

#### Sepelvaltimoiden varjoainokuvaus

Vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin, onko sepelvaltimokuvaus parempi tehdä rannevaltimon vai nivusvaltimon kautta. OYS:ssa oli tutkimuksessa noin 500 potilasta. Tutkimuksen tulosten perusteella rannevaltimon kautta tutkituilla potilailla oli vähemmän vakavia verenvuotoja kuin nivusvaltimon kautta tutkituilla. Erityisesti sydäninfarktipotilailla vakavien haittatapahtumien riski oli pienempi.

Potilaiden tyytyväisyys hoitoon oli merkittävästi parempi rannevaltimon kautta tutkituilla. Tämän tutkimus on muuttanut OYS:n hoitokäytäntöä siten, että suurin osa sepelvaltimoiden varjoainekuvauksista tehdään rannevaltimon kautta. Potilaiden kotiutus on nopeutunut yhdellä vuorokaudella ja säästöä syntyy siten 1 hoitopäivä/toimenpide.

### 3.4. KEUHKOSAIRAUDET

Keuhkosairauksien tutkimusyksikkö on osallistunut astman, keuhkohtaumataudin ja alfa-1-antitrypsiinipuutteen lääketutkimuksiin <sup>67</sup>. Potilaiden käyttöön on näin saatu uusia lääkkeitä ja -yhdistelmiä. Lääkärit ja hoitajat ovat saaneet kokemusta uusista lääkkeistä ja potilasseurannan työkaluista. Näistä lääkkeistä osa on päätenyt kliiniseen käyttöön ja myös osaa tutkimusten kautta tutuksi tulleista seurannan työkaluista hyödynnetään potilastyössä.

### 3.5. NEUROLOGIA

#### Aivoverenkiertohäiriöiden hoito

Aivoverenvuototutkimuksen tuloksia sovelletaan aivoverenvuotopotilaiden hoitoon <sup>68, 69</sup>, minkä ansiosta klinikassamme on selkeät sairaalan sisäiset ohjeet tiettyntyyppisten aivoverenvuotojen hoitamisesta.

#### Epilepsiapotilaiden liitännäissairaudet ja kuolleisuus

Tutkimus on kohdistunut epilepsiaa sairastavien sairastavuuteen ja kuolleisuuteen <sup>70, 71</sup>. Se on johtanut kliinisessä työssä vaikean epilepsian aiempaa parempaan tunnistamiseen, toimintakyvyn rajoitteiden aiempaa parempaan huomioid-

miseen sekä kokonaisvaltaisempaan hoitoon huomioiden liitännäissairaudet (neurologiset, psykiatriset, muut somaattiset). Hyvässä hoitotasapainossa oleville potilaille on laadittu hoitoketju, jossa tutkimustietoa on hyödynnetty. Vaikean epilepsian erityisselvittelyihin on saatu selkeämpi linjaus. Riskitilanteiden (epilepsiaan liittyvä kuolemanriski) tunnistaminen on selkiytynyt.

#### Mitokondriotautien ja harvinaissairauksien diagnostiikka

Mitokondriotaudit ovat perinnöllisiä, monen elinjärjestelmän tauteja, joissa hermokudos ja lihaskudos vaurioituvat herkimmin. Neurologian klinikassa on tehty mitokondriotautien tutkimusta 1990-luvun alkupuolelta lähtien. Tutkimuksesta on valmistunut 14 väitöskirjaa, joissa on selvitetty näiden tautien geneettisiä syntytekijöitä ja kliinisiä piirteitä<sup>72</sup>.

Tutkimuksen ansiosta harvinaisten perinnöllisten neurologisten tautien diagnostiikka on parantunut. Tutkimus on tuottanut kliiniseen käyttöön geenidiagnostiikkaa, joka vuodesta 2016 alkaen on tuotettu Nordlabille alihankintana. Julkaisimme ensimmäisenä, että valproaatti aiheuttaa vakavan maksavaurion polymeeraasi gamma -geenin mutaatiosta aiheutuvassa mitokondriotaudissa<sup>73, 74</sup>.

Tämä tutkimus on johtanut siihen, että Euroopan lääkevirasto (EMA) on vuoden 2015 alusta edellyttänyt, että valproaatin valmistetietoja on muutettava ja todettava, että "valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä)".

### 3.6. ONKOLOGIA

#### Rintasyöpä

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä ja taudin hoitotulokset ovat merkittävästi parantuneet sekä paikallisessa että levinneessä taudissa uusien lääkehoitojen sekä sädehoitotekniikoiden myötä. Uusia rintasyövän lääkkeitä on viimeisen kymmenen vuoden aikana tullut erityisesti HER2 monistuneeseen rintasyöpään, jossa uudet hoidot ovat merkittävästi tehokkaampia kuin vanhat, mutta näihin liittyy merkittäviä lääkekustannuksia (3000-7000 €/kk/potilas).

OYS on osallistunut useisiin Suomen rintasyöpäryhmän kliinisiin tutkijalähtöisiin tutkimuksiin ja lisäksi meillä on tehty paikallisia retrospektiivisiä tutkimuksia uusien rintasyövän lääkehoitojen optimaalisesta käytöstä.

1. FINNHER-tutkimuksessa trastusumabia (HER2-vasta-aine) kokeiltiin osana rintasyövän liitännäislääkehoitoa ennen kuin se oli käypää hoitoa. Tämä johti merkittävään taudin uusiutumien vähentymiseen<sup>75</sup>. Uusiutumien vähentymisen myötä erityisen kalliiden levinneen HER2-positiivisen rintasyövän lääkehoitojen käyttö pieneni merkittävästi.

2. Myöhemmin trastusumabi-liitännäishoito on vakiintunut käyväksi hoidoksi ja 1 vuoden kestoista hoitoa pidetään standardina. Menossa oleva SOLD-tutkimus vertailee lyhyttä (9 viikkoa) ja pitkää hoitomuotoa (1 vuosi) ja sen aikana puolet potilaista sai lyhyen hoidon, joka säästi sekä lääkekustannuksia että potilaan käynteihin liittyviä muita kustannuksia. Mikäli SOLD-tutkimuksessa lyhythoito osoittautuu yhtä hyväksi kuin pitkä hoito, johtaa tämä merkittävään lääke- ja sivukustannusten vähenemiseen ja potilaiden elämänlaadun paranemiseen.

3. Levinneessä HER2-positiivisessa rintasyövässä kalliita HER2-lääkehoitoja on käytetty taudin etenemiseen saakka, mutta tutkimuksellisesti ei ole osoitettu, voivatko lyhyemmät hoitokaksot tuoda vastaavan hyödyn. OYS:ssa HER2-lääkehoitoja on pyritty tauottamaan hyvässä hoitovasteessa ja aloittamaan hoito uudelleen, jos tauti etenee. Olemme vastikään keränneet kaikkien levinneiden HER2-positiivisten rintasyöpäpotilaiden hoitotiedot 2009-2014 ajalta ja noin 30 prosentilla potilaista HER2-hoito on tauotettu hyvässä vasteessa. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että hoidon tauotus ei huononna potilaan ennustetta ja tämä on johtanut merkittävään lääkekustannusten vähentymiseen (> 1 miljoonaa euroa vuosina 2009-14) <sup>76</sup>.



### Lymfooma

Pohjoismainen lymfoomaryhmä on tehnyt tutkimuksia, jotka ovat muuttaneet merkittävästi hoitolinjauksia eräissä vaikeissa lymfoomatyypeissä. OYS on ollut

näissä aktiivisesti mukana, ja tätä kautta oma väestö on saanut paremman hoidon aiemmin käyttöön ja usein kohtuullisin kustannuksin.

Tutkimukset toivat käyttöön ensimmäiset parantavat hoidot manttelisolulyymfoomaan. Tämä hoitolinja on nyt vakiintumassa kansainväliseksi standardiksi. Myös kantasolusiirrot ovat tutkimuksen avulla vakiinnutettu T-solulyymfooman I linjan hoitona.

Tutkimusten avulla on myös osoitettu, että Bonn-hoidon tulokset ovat epätydyttävät, tarkoittaen että hoitoa tulee edelleen kehittää. Parhailtaan on menossa BBBD-hoidon retrospektiivinen analyysi, jonka perusteella BBBD-hoito voisi korvata kallista Bonn-hoitoa.

### 3.7. SISÄTAUDIT

PrevMetSyn-projekti on sosiaali- ja terveysministeriön osittain rahoittama elintapaohjauksia vertaileva tutkimus. Se on huomattavan laaja kahden vuoden kliininen interventiotutkimus, johon osallistuu lähes 600 henkilöä. Tutkimukseen osallistuneet ylipainoiset tai lihavat henkilöt (BMI 27-35) ovat saaneet ryhmäohjausta tai tietokonepohjaiseen (ICT) ohjelmaan perustuvaa ohjausta.

Tutkimuksessa on osoitettu tietokoneella tai kännykällä annetun ohjauksen (viikoittaiset muistutukset, tehtävät, tiedotteet sekä kannustus) hyöty ryhmäohjauksista tehostavana hoitomenetelmänä. PrevMetSyn-tutkimuksessa on saatu kliinisesti merkittävä painonpudotus ja metabolisen oireyhtymän "paraneminen", jolla on merkittävä vaikutus näiden henkilöiden riskiin sairastua aikuisiän diabetekseen.

Alkoholin suurkulutuksen tunnistaminen on tärkeää alkoholin ollessa taustatekijänä monissa sairauksissa sekä muun muassa myös sairaalaan tajuttomana tulevan potilaan alkoholiongelman selvittämiseksi ennen kuin potilas muutaman päivän kuluessa ajautuu alkoholin vieroitusoireisiin ja deliriumiin.

Olemme kehittäneet alkoholin suurkulutuksen tunnistamiseksi nopeaa laboratoriomenetelmää, joka perustuu etyylialkoholin aiheuttaman poikkeavan fosfolipidin syntymiseen elimistössä silloin, kun alkoholia on läsnä. Tämän fosfolipidin tiedetään olevan spesifisin alkoholinkäytön markkeri, mutta sen määrittäminen on vaikeaa sekä vaatii kalliin laitteiston (massaspektrometri).

Olemme onnistuneet kehittämään monoklonaalisen vasta-aineen tälle epänormaalille fosfolipidille. Siihen perustuva määrittäminen on periaatteessa yksinkertainen ja soveltuu hyvin kliiniseen rutiinilaboratorioon. Menetelmä on patentoitu Suomessa, EU:ssa sekä Japanissa ja lisensoitu saksalaiselle Mediagnost GmbH:lle, joka kehittää menetelmää edelleen pyrkien tuotteistamaan sen kaupalliseksi tuotteeksi.



#### 4. LASTENTAUDIT, NAISTENTAUDIT JA GENETIIKKA

##### 4.1. ENDOKRINOLOGIA

Suomessa on maailman suurin lasten I tyypin diabeteksen ilmaantuvuus. Oulussa on jo vuosia tehty aktiivista ja korkealaatuista tutkimusta lasten diabeteksen syiden tunnistamiseksi ja diabeteksen ennaltaehkäisemiseksi syntymästä alkaneiden ja vähintään 15-vuotiaksi kestävien seurantatutkimusten (DIPP-tutkimus, TEDDY-tutkimus ja TRIGR-tutkimus) avulla.

Tutkimuksiin on seulottu ja kutsuttu lapset, joilla on perinnöllinen alttius sairastua tyypin 1 diabetekseen. Seurantaan otetuilta lapsilta pystytään tunnistamaan kehityksessä oleva diabetes luotettavasti jo taudin varhaisessa vaiheessa ja hoidon tarve voidaan ennakoita <sup>77, 78, 79, 80, 81, 82</sup>. Näin on välttytty - lasten osalta henkeä uhkaavalta - diabeettiselta ketoasidoosilta ja tehohoidolta <sup>83</sup>. Tämä säästää paitsi lasta ja perhettä, myös tehohoitopäiviä ja siten terveydenhuollon kustannuksia.



##### 4.2. INFEKTIOAUDIT

Lasten virtsatieinfektion uskottiin ennen vaativan varjoainetutkimuksen virtsan kulun tutkimiseksi virtsaamisen yhteydessä. Lastenklirikassa on tehty viimeisten vuosien aikana virtsatieinfektioista kolme väitöskirjaa <sup>84, 85, 86, 87, 88</sup>.



Näiden tutkimustulosten perusteella voitiin säderasitusta ja epämiellyttävää oloa tuottavasta tutkimuksesta luopua. Noin 500 lasta vuosittain välttyy tarpeettomaksi osoitetulta tutkimukselta.

Samoin aiemmin joka kolmannelta lapselta poistettiin kitarisa korvatulehdusten ehkäisemiseksi. Satunnaistetuissa tutkimuksissa kitarisan poisto on osoitettu tehottomaksi toistuvien korvatulehdusten hoidossa ja on siirrytty pelkästään tärykalvojen ilmastointiputkien laittoon<sup>89, 90</sup>.

Antibioottihoidoille altistuminen voi lisätä antimikrobiresistenssiä ja haitata normaalin suoliston bakteeriston kehittymistä. Antibioottihoitojen vähentämiseksi tutkimusryhmä onkin tutkinut useita uusia lähestymistapoja. Karpalopuolukkamehu ja karpalomehu on osoitettu tehokkaiksi virtsatieinfektioiden ehkäisykeinoiksi korkealaatuisissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa<sup>91, 92</sup>. Samoin ksylitolin on osoitettu säännöllisesti käytettynä ehkäisevän lasten korvatulehduksia<sup>93, 94, 95, 96</sup>. Uusina tutkimuskohteina on triklosaani-omпельulangan käyttö leikkausten jälkeisten infektioiden vähentämisessä ja nykyaikaisen hengitystieinfektiodiagnostiikan vaikutus antibioottihoitojen vähentämisessä.

#### 4.3. MUNUAISTAUDIT

Henoch-Schönlein Purpura (HSP)-tutkimusryhmän tulokset ovat tuoneet uutta tietoa ja muuttaneet HSP-taudin hoitokäytäntöjä aktiivisemmiksi sekä Suomessa että kansainvälisesti. Aktiivisella hoidolla voidaan välttyä munuaisvaurioilta ja munuaisen siirroilta<sup>97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104</sup>.

Tubulointerstitiaalinen nefriitti (TIN)-projekti on tuottanut uutta tietoa siihen liittyvän silmän etukammion tulehduksen esiintyvyydestä sekä kortisonihoidosta tulehduksen hoidossa, hoitomuoto voi estää silmävaurion<sup>105, 106, 107, 108, 109</sup>.

#### 4.4. NEUROLOGIA

Kuumekouristustutkimusten tulokset ovat johtaneet hoito ja tutkimuskäytäntöjen muutokseen<sup>89, 110</sup>. Toistuvien kuumekouristusten estolääkityksestä on luovuttu kokonaan, kuten myös lapsille tarpeettomista EEG- ja kuvantamistutkimuksista.

#### 4.5. SYÖPÄTAUDIT

Lastenklินิกassa on tehty useita väitöskirjoja lapsuudessa sairastetun syövän myöhäisvaikutuksista nykyaikaisten hoitojen avulla selvinneillä lapsilla. Erityisesti neurologiset haitat ja luustolle aiheutuvat haitat ovat olleet tutkimuksen kohteina<sup>111, 112, 113</sup>. Tavoitteena on kehittää hoitoja, jotka ovat tehokkaita, mutta jotka eivät aiheuta lapselle myöhemmin merkittävää haittaa elämässä.

#### 4.6. LASTEN JA VASTASYNTYNEIDEN TEHOHOITO

Tärkein tutkimusryhmän tavoite on keskosuuden syiden tunnistaminen ja keskosuuteen liittyvän sairastavuuden ja vammaisuuden vähentäminen<sup>114, 115, 116, 117, 118, 119</sup>.

Vastasyntyneiden ja keskosten tehohoidossa on tutkittu tehokasta ja turvallista keskosen kivun hoitoa 1980-luvulta lähtien<sup>120, 121, 122, 123, 124, 125</sup>. Viimeisin löydös on, että parasetamoli vähentää aiemmin ainoana kipulääkkeenä käytetyn morfiinin käyttöä<sup>126</sup>. Morfiinin käyttöön voi liittyä haitallisia hengityskatkoksia, minkä vuoksi tutkimustulos on merkittävä. Parasetamoli saattaa myös olla hyödyllinen keskosen valtimotiehyen sulkemisessa, minkä vuoksi tulevaisuudessa keskosten sydänkirurgiaa voidaan mahdollisesti merkittävästi vähentää<sup>127</sup>.

Vastasyntyneiden, keskosten ja lasten hengityskonehoito on ollut jo vuosikymmeniä samankaltaista. Tuore oululainen väitöskirja on maailman ensimmäisiä, jossa on osoitettu uuden hengityskonehoidon - joka perustuu lapsen omiin hengitysyrityksiin mittaamalla pallean sähköistä toimintaa - olevan turvallisempaa ja tehokkaampaa kuin aiemmin käytetty tapa<sup>128, 129, 130, 131</sup>. Tämä vähentää hengityskonehoidon haittoja ja suojaa keuhkoja vaurioitumiselta. Näin Oulussa on otettu maailman ensimmäisten joukossa nykyaikaiseen teknologiaan pohjautuva hengityskonehoito.

#### 4.7. REUMATAUDIT

Tutkimusryhmä on ollut mukana kehittämässä lastenreuman taudinaktiivisuusmittaria, jota voi käyttää käytännön kliinisessä työssä arvioitaessa reumapotilaiden vastetta erilaisille lääkeshoidoille<sup>132</sup>. Laboratoriomenetelminä tutkimme veri- ja nivelnestenäytteistä määritettäviä uusia tulehduksen merkkiaineita, jotka ennustavat jo varhaisvaiheessa tehokasta lääkeshoittoa vaativaa tautia. Merkkiaineiden avulla pystytään ohjaamaan lääkeshoittoa jo alussa niille potilaille, jotka siitä eniten hyötyvät ja näin turhilta lääkityksiltä välttyään<sup>133, 134</sup>.

#### 4.8. GYNEKOLOGINEN ENDOKRINOLOGIA

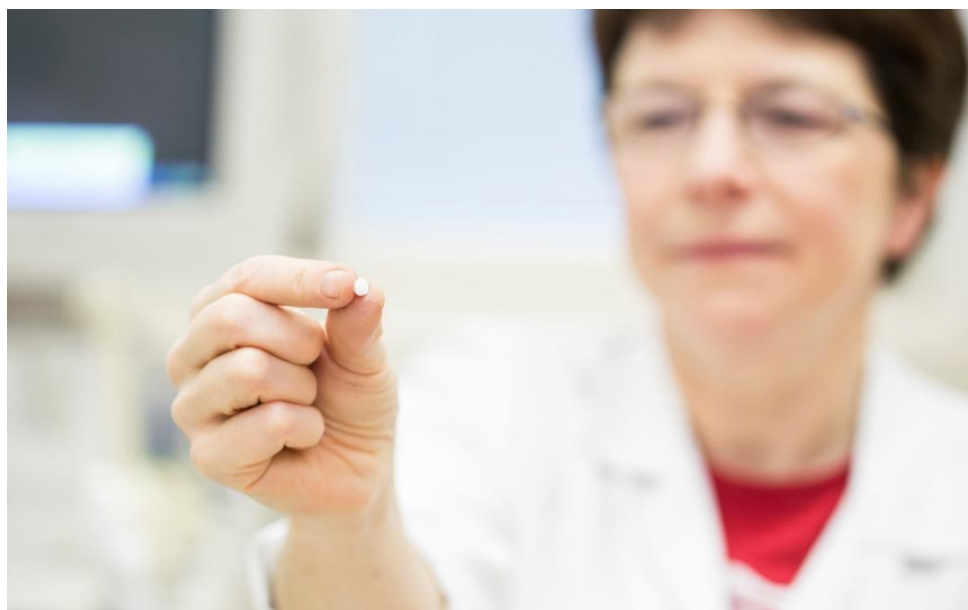
Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS) on yleisin hedelmällisessä iässä olevien naisten hormonaalinen häiriö (noin 18 prosenttia). PCOS-tutkimus painottuu metabolisten ja reproduktiivisten riskien ja hoitojen selvittämiseen<sup>135</sup>. Klinikassa on tehty useita randomoituja (plasebokontrolloituja) tutkimuksia, joiden tulokset osoittavat, että statiinilääkitys heikentää sokerinsietoa eikä ole sen vuoksi suositeltava PCOS-naisilla<sup>136</sup> ja metformiini-lääkitys lisää elävänä syntyneiden lasten määrää hedelmättömyyshoidoissa<sup>137</sup>. Tutkimusryhmä on myös osoittanut ensimmäisenä maailmassa PCOS:n yhteyden raskaudenaikaiseen diabetekseen.

Maailmassa oli yli 100 miljoonaa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjää. Klinikassa on osoitettu yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön terveillä naisilla heikentävän sokeriaineenvaihduntaa ja lisäävän matala-asteista tulehdusta anostelureitistä riippumatta<sup>138</sup>. Tutkimustulosten seurauksena suositellaan erityisesti korkeassa diabetesriskissä oleville naisille muita ehkäisyvaihtoehtoja, ja lääketieteellinen kehittäminen on edullisempia ehkäisytabletteja.

Klinikassa on selvitetty myös ehkäisytablettien vaikutuksia, mikä auttaa uusien valmisteiden kehittämistä<sup>139</sup>. Ryhmästä on valmistunut 11 väitöskirjaa ja parasta aikaa työn alla on 19 väitöskirjaa. Kaikkien edellä mainittujen tutkimusten lähtökohdista ovat olleet kliinisestä työstä lähteneet havainnot, mikä korostaa kliinisen tutkimuksen merkitystä terveydenhuollossa.

#### 4.9. GYNEKOLOGINEN ONKOLOGIA

Klinikassa on tehty sekä kansainvälisiä että kansallisia kliinisiä lääketutkimuksia, muun muassa korkea-annoshoidon vaikuttavuuden arviointi munasarjasyövässä sekä munasarjasyövän uusista lääkkehoidoista (paklitaxel, bevacizumab)<sup>140, 141, 142, 143, 144, 145</sup>. Klinikalla on myös osallistuttu kansallisiin gynekologisten syöpien hoidon evaluaatiotutkimuksiin. Munasarjasyövän osalta tutkimustulokset osoittivat keskittämisen merkityksen hoidon toteutuksessa ja potilaan ennusteissa. Myös kohdunkaulan syövän osalta operatiivinen ja sädehoito saatiin harmonisoitua<sup>146, 147, 148, 149, 150</sup>.



## 5.0. LISÄÄNTYMISLÄÄKETIEDE

Naistenklinikassa on ensimmäisenä maailmassa aloitettu yhden alkion siirrot koeputkihedelmöityksessä vuonna 1997. Tehdyn tutkimustyön ansiosta monisi-kiöraskaudet vähenivät 25-30 prosentin tasolta alle 10 prosenttiin, mikä merkitsi ennen aikaisten synnytysten vähenemistä. Kuitenkin lopulliset hoitotulokset säilyivät yhtä hyvinä ja hoidon kokonaiskustannukset laskivat.

Klinikassa on kerätty hoitoja koskevaan tietokantaan yli 10 000 hoitotapahtumaa. Tästä tietokannasta tehtyjen analyysien perusteella kullekin parille voidaan valita tehokkain ja halvin hoitomuoto. Kustannushyötyanalyysiä on tehty lukuisista hoidoista. Syntyneiden lasten terveyttä on myös tutkittu, ja tämä projekti jatkuu yhä. Hedelmättömyyden diagnostiikkaa on yksinkertaistettu ja monia vanhoja menetelmiä on hylätty. Esimerkiksi vatsaontelon tähytysten määrä on vähentynyt arviolta neljänteen osaan aiemmasta. Kokonaisuutena edellä mainittu tutkimustyö on tuonut 1 - 2 miljoonan euron säästön viimeisen 10-15 vuoden aikana.

## 5.1. OBSTETRIKKA

### Epidemiologiset raskaushäiriötutkimukset

Klinikassa tehtävä epidemiologinen tutkimus pohjautuu suurelta osin Pohjois-Suomen syntymäkohortti-aineistoihin. Prospektiivisesti kerätyt kohortit sisältävät tietoa sikiökaudelta alkaen ja aineisto on vuosien aikana täydentynyt seurantatutkimusten myötä. Näistä tärkeimmät ovat kilpirauhas-, hypertensio- että raskausdiabetestutkimukset, joissa äidin sairauden merkitystä syntyvän lapsen terveyteen on voitu selvittää ainutlaatuisissa pitkittäistutkimuksissa.

Töiden avulla on jo nyt voitu arvioida muun muassa valtakunnallisen alkuraskauden kilpirauhashormoni-seulonnan tarpeellisuutta sekä raskausdiabeteksen merkitystä äidin ja syntyvän lapsen pitkäaikais-terveydelle. Näiden tutkimusten perusteella on muun muassa laskettu ensimmäistä kertaa suomalaisille raskaana oleville naisille kilpirauhashormonien sekä kilpirauhasen toimintaa kiihdyttävän aivolisäkehormonin (TSH) pitoisuuksien viitealueet.

Äidin kilpirauhasen toiminnan merkitys lapsen pitkäaikaisterveyteen on nykyisin keskeinen tutkimuskohde, ja käytettävä aineisto antaa erinomaiset mahdollisuudet sen arviointiin.

### Raskausdiabetes

Klinikassa tehty randomoitu tutkimus osoitti metformiinin käyttökelpoiseksi vaihtoehdoksi raskausdiabeteksen lääkehoidossa tietyissä potilasryhmissä<sup>151</sup>. Meneillään on seurantatutkimus, jossa verrataan insuliini- ja metformiinihoitoa saaneiden äitien lasten kasvua ja metaboliaa 9 vuoden iässä.

Tutkimus tehdään yhteistyössä Turun yliopistosairaalan kanssa. Käytännössä riittämätön lasten pitkäaikaisterveyttä koskeva tieto on ainoa metformiinin käyttöä rajoittava tekijä raskauden aikana, ja nyt meneillään oleva tutkimus on toinen asiaa käsittelevä työ maailmassa ja tutkittavat lapset ovat siinä edellis-tutkimusta vanhempia.

FinnGeDi-tutkimus on laaja suomalainen monikeskustutkimus, jossa kerättiin vuosina 2009-2011 yli 2000 synnyttäjältä, heidän puolisoiltaan ja syntyvältä lapselta verinäytteet myöhempää raskausdiabeteksen geneettistä tutkimusta varten. Lisäksi samalla tehtiin laaja elämäntapoja ja sukutaustaa kartoittava kyselytutkimus.

Tutkimus tehdään yhteistyössä Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) kanssa. Huomattava osa tutkimusnäytteistä kerättiin OYS:n synnytysklinikasta, ja aineistosta on tällä hetkellä tekeillä kaksi väitöskirjatyötä. Raskausdiabeteksen genetiikkaa on FinnGeDi-tutkimuksen pohjalta ensi kertaa mahdollista selvittää Suomessa väestötasolla.

Raskaudenkeskeytys- ja keskenmenopotilaiden hoito

Raskaudenkeskeytysten ja spontaanien keskenmenojen hoidossa on tapahtunut merkittävä muutos 2000-luvun aikana. Valtaosa keskeytyksistä ja keskenmenoista hoidetaan lääkkein ilman kirurgista kohdunthyjennystä instrumenteilla.

Osin kliinisenä satunnaistettuna tutkimuksena ja/tai valtakunnallisten rekisterien avulla olemme selvittäneet lukuisia keskenmeno/keskeytyspotilaan hoitoon ja ennusteeseen vaikuttavia asioita, kuten komplikaatioiden esiintyvyyttä, toistuvien keskeytysten riskiä, lääkkeellisen ja kirurgisen hoidon kustannuksia, potilastyytyväisyyttä ja lääkkeellisen menetelmän soveltuvuutta alle 20-vuotiaille.

Viimeisimmissä tutkimuksissa selvitetään keskeytyksen vaikutusta seuraavaan raskauteen, etenkin ennenaikaisuuden ja pienipainaisuuden riskiin. Nämä tutkimukset on tehty yhteistyössä Helsingin yliopiston ja THL:n kanssa.

## 5.2. PERINNÖLLISYYSLÄÄKETIEDE

Perinnöllisyyslääketieteen klinikassa tutkitaan lukuisien harvinaisten sairauksien genetiikkaa. Tutkimuksesta suurin osa toteutuu kansainvälisinä yhteistyöhankkeina. Oulussa tehdyillä tutkimuksilla on ollut vaikutuksia potilaiden hoitoon erityisesti periytyvien kasvainalttiuksien diagnostiikassa ja ennaltaehkäisyssä. Klinikassa on muun muassa tunnistettu lääketieteelle aiemmin tuntematon perinnöllinen leiomyomatoosi-munuaissyöpä-oireyhtymä (HLRCC)<sup>152</sup>, josta kärsivät suvut ovat Suomessa ja maailmanlaajuisestikin nykyään asianmukaisen ennaltaehkäisevän seurannan, geenitutkimusten ja perinnöllisyysneuvonnan piirissä.

Perinnöllisen rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden taustalla on todettu voivan olla aiemmin tunnettujen BRCA1- ja BRCA2-geenien virheiden lisäksi myös mutaatio PALB2-geenissä<sup>153</sup>. PALB2-geenin tutkiminen on tutkimuksen ansiosta otettu mukaan perinnöllisen syöpäalttiuden selvittelyihin<sup>154</sup>. Tämän geenin virheiden todettiin aiheuttavan korkean rintasyöpäalttiuden, jonka vuoksi geenivirheen kantajille nykyään suunnitellaan ja järjestetään ennaltaehkäisevä seuranta, joka potentiaalisesti vähentää syöpäkuolemia.

Esimerkkinä erittäin harvinaisesta sairaudesta ja sellaisia koskevan tutkimuksen merkityksestä maailmanlaajuisesti voidaan mainita klinikan tutkimuksessa löytynyt tieto siitä, että BRCA1-geenin virheiden periytyminen lapselle molemmilta vanhemmilta aiheuttaa monielinoireyhtymän, joka on aiemmin tuntematon Fanconin anemian alatyppi<sup>155</sup>.

Tutkimuksen ansiosta tätä oireyhtymää sairastavien potilaiden kohdalla on jatkossa mahdollista järjestää tautimekanismin mukainen ennaltaehkäisevä seuranta ja hoito, ja lapsen vaikean sairauden riski (25 prosenttia) tiedetään ottaa huomioon vanhempien perinnöllisyysneuvonnassa ja perhesuunnittelussa silloin, kun molemmilla vanhemmilla on BRCA1-geenivirheen kantajuus.



## 5. RADIOLOGIA

### 5.1. NEURORADIOLOGIA

Toiminnallisen magneettitutkimuksen ryhmä on kehittänyt potilaiden funktionaalista kuvantamista radiologialla vuodesta 1997 alkaen. Tutkimus on kansainvälisesti arvostettua ja artikkeleita on syntynyt yli 60, väitöskirjoja 5. Kaikissa väitöksissä on tutkittu kliinisiä neuropsykologisia aineistoja kuten epilepsiaa, autismin kirjon potilaita, aivotuumoreita, skitsofreenikkoja, dementiaa, skitsofreniaa ja kaamosmasennusta <sup>156, 157, 158, 159, 160</sup>.

Lisäksi tutkimusryhmä on kuvantanut noin 2500 potilasta ja verrokkia, suurelta osin NFBC1966 ja 1986 kohorteista. Ryhmässä on selvitetty epilepsian aiheuttamia muutoksia lasten aivojen toiminnallisissa vasteissa ja spontaanissa hermoverkkojen toiminnassa. Lisäksi tutkimusryhmä on kehittänyt menetelmän, jolla voidaan spontaanista aivojen toiminnasta erottaa hermoverkot ja paikantaa ne esimerkiksi aivotuumoripotilailla ilman potilaalle usein vaativia toiminnallisia tehtäviä <sup>161</sup>.

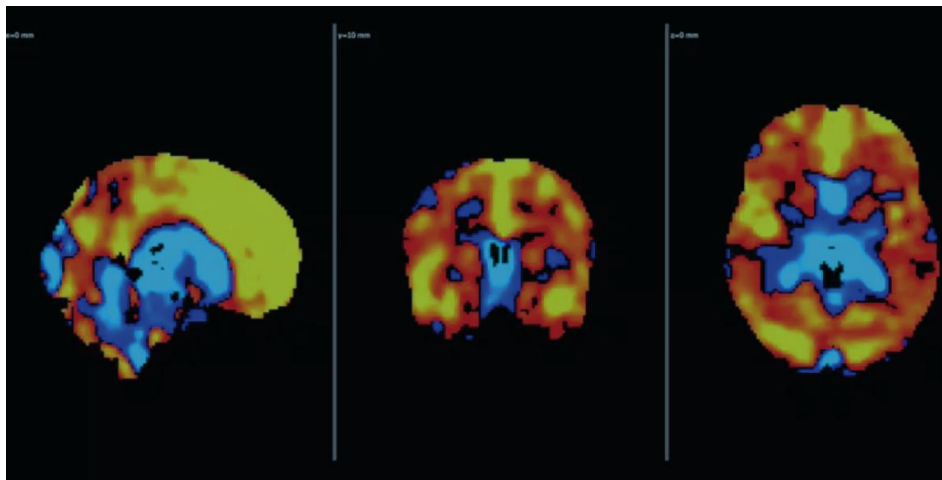
Magneettitutkimusryhmän kehittämiä menetelmiä käytetään ympäri maailmaa erityisesti tutkittaessa spontaania aivotoimintaa, sillä ICA-menetelmä pystyy

erottelemaan aivotoiminnan kuvauksen myötä tulevan kohinan tehokkaimmin

162

Magneettitutkimuksen ryhmä on ensimmäisinä pystynyt poimimaan ICA-menetelmällä toiminnallisia aivokuoria, segmentoimaan aivot toiminnallisiin osiin ja osoittamaan, että toiminta hermoverkoissa liikkuu aivoissa jatkuvasti. Menetelmiä kehitetään edelleen, ja ryhmä on julkaisemassa ensimmäisenä aivojen glymfaattisesta puhdistusjärjestelmästä kaksi uutta pulsaatiomekanismia yhdessä ilmiön keksijän Maiken Nedergardin kanssa. Glymfaattinen mekanismi on ilmeisimmin häiriintynyt neurodegeneratiivissa sairauksissa kuten dementias- sa ja sen varhainen kuvantaminen olisi erittäin tärkeää ja kustannustehokasta.

Veri-aivoesteen aukeamisen ja siihen läheisesti liittyvän glymfaattisen pulsaation tutkimus OYS:n neuroangio-onkologisessa laboratoriossa on aivan ainutlaatuista maailmassa. Veri-aivoeste estää useimpien tehokkaiden hoitojen pääsyn aivoon; jos ymmärretään, miten veri-aivoeste kuvataan ja avataan, voidaan todella muuttaa usean potilaan ennustetta, mahdollisesti muissakin sairauksissa kuin aivolymfoomassa. Lisäksi glymfaattinen pulsaatio puolestaan mahdollistaa aivan uudet diagnoosi- ja hoito-mahdollisuudet eri sairauksissa.



## 5.2. MUSKULOSKELETAALIRADIOLOGIA

Muskuloskeletaaliradiologian alan tutkimus on OYS:ssa ollut aktiivista vuosia. Tutkimus on keskittynyt välilevyrappeuman mekanismien ymmärtämiseen kuvantamisen keinoin sekä nivelriikon ja osteoporoosin diagnosointimenetelmien kehittämiseen.



Radiologian selkätutkimusryhmä toimii tiiviissä yhteistyössä fysiatrian, kirurgian ja anatomian oppialojen kanssa. Selkäsairauksilla on merkittävä kansantaloudellinen merkitys niiden aiheuttamien sairauslomien ja eläköitymisen vuoksi. Riskitekijöiden ja hoitomahdollisuuksien selvittämisellä voi siten olla hyvinkin merkittävä rooli alueen väestön töissä pysymisen kannalta.

Tutkimusalue on keskittynyt nikamavälilevyn aineenvaihdunnan kuvantamiseen, magneettikuvissa näkyvien päätelevymuutosten oireyhteyksiin ja nikamasolmujen muovautumiseen elintapojen (esimerkiksi liikunnan) suhteen. Magneettikuvausten osalta tutkimusta tehdään pääasiallisesti virka-ajan ulkopuolella hyödyntäen näin potilaskuvantamisesta vapaata laiteaika.

Radiologian nilkkamurtumatutkimus keskittyy murtumien oikean hoidon valintaan. Kuvantamalla voidaan seurata eri hoitomenetelmien vaikutusta nilkkamurtuman jälkeisessä kuntoutumisessa (esimerkiksi liikelaajuudet) ja vamman jälkeisen nivelrikon kehittämisessä. Tutkimuksen tuloksena pyritään vähentämään nilkkamurtuman jälkeistä invalidisoitumista ja toisaalta alentamaan kustannuksia turhien kalliiden hoitojen (esimerkiksi turha leikkaus) välttämiseksi.

Nivelrikon menetelmäkehitystyötä on tehty poikkitieteellisessä tutkimusympäristössä. Tutkimustyö on keskittynyt erityisesti uusien magneettikuvaustekniikoiden kehittämiseen ja menetelmien validointiin<sup>163</sup>. Lääketieteellisen fysiikan ja radiologian alan tutkijoiden tekemä työ on osaltaan myötävaikuttanut siihen, että useimmat magneettikuvauslaittevalmistajat ovat sisällyttäneet nivelruston koostumuksen arviointiin käytettäviä menetelmiä valmistamiensa laitteiden ohjelmistoihin.

Tutkimusryhmässä kehitetään yhä menetelmiä prekliinisessä ympäristössä, josta niitä validoinnin myötä voidaan ottaa käyttöön kliinisille laitteille. Tulevaisuudessa menetelmät auttavat ymmärtämään nivelrikon taudinkuvaa aiempaa paremmin. Tutkimuksesta on syntynyt tähän mennessä neljä väitöskirjatyötä ja julkaisuja noin kolmekymmentä.

### 5.3. DOSIMETRIA

Lääketieteellisen fysiikan ja radiologian alalla uudempi tutkimusala on säteilyannoksen mittaamiseen liittyvä tutkimus. Tutkimuksen tarkoituksena on potilaalle mahdollisesti haitallisen säteilyaltistuksen kokonaisvaltainen määrittäminen uusia mittausmenetelmiä käyttäen. Nämä mittaukset osana röntgenkuvausmenetelmien optimointia voivat johtaa potilaan pienentyneeseen säteilyaltistukseen.

Tutkimustulosten avulla potilaiden säteilyaltistusta voidaan pienentää muun muassa aivoverisuonten kuvauksissa<sup>164</sup> ja raskaana olevan naisen kohtuvaltimo-

den tukkimishoidon yhteydessä <sup>165</sup>. Aiheesta on syntynyt toistaiseksi yksi väitöskirjatyö ja puolenkymmentä julkaisua.

#### 5.4. NÄYTTÖTEKNOLOGIA

Diagnostiikka-vastuualueella on tutkittu potilaan radiologisten kuvien katseluun käytettävien työasemanäyttöjen laatua ja näyttöjen suorituskyvyn yhteyttä radiologisen diagnoosin tekoon. Työasemanäytöt ovat tyypillisesti hyvin arvokkaita. Tutkimuksen mukaan tietyn edellytyksin myös edullisempaa näyttöteknologiaa voidaan hyödyntää keuhkojen ja hampaiston röntgenkuvien tarkasteluun <sup>166, 167, 168</sup>. Aiheesta on syntynyt kaksi väitöskirjatyötä.

#### 5.5. SÄTEILYSUOJELU

Röntgentutkimuksia käytetään ihmisten terveyden tutkimiseen ja edistämiseen. Kuitenkin säteily aiheuttaa pienen lisäriskin yleiseen syöpäsairastuvuuteen. Etenkin lapset ja nuoret aikuiset ovat herkkiä säteilylle. Säteilyn käytön onkin oltava aina oikeutettua, niin että tutkimuksesta odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä haitta.

Väestön säteilyaltistuksen kasvaessa globaalisti ollaan huolissaan mahdollisesta syöpäsairauksien lisääntymisestä tulevaisuudessa. Eniten tehdään tavallisia röntgentutkimuksia, mutta tietokonetomografia (TT) suuriannoksena tutkimuksena aiheuttaa noin 60 prosenttia väestön säteilyaltistuksesta länsimaissa.

On epäilty, että osa säteilytutkimuksista ei ole oikeutettuja. Radiologian klinikassa on tutkittu säteilytutkimusten oikeutusta jo vuodesta 2005 alkaen. Selvityksessämme OYS:ssa alle 35-vuotiaille potilaille tehdyistä TT-tutkimuksista oli oikeutettuja noin 70 prosenttia, lannerangan kuvauksista vain noin 30 prosenttia <sup>169, 170</sup>.

Seurantatutkimuksen mukaan ohjeistus, koulutus ja (säteettömän) magneettitutkimuskapasiteetin lisäys paransivat TT-tutkimusten oikeutuksen noin 90 prosenttiin <sup>171</sup>. Tämän lisäksi suhteellisen suuriannoksisten lannerangan röntgen- ja TT-kuvausten määrä laski merkittävästi.

Tutkimuksen ansiosta on pystytty vähentämään yksilöiden ja väestön säteilyaltistusta ja -riskejä. Toisessa kehittämissuunnitelmassa Oulun kaupungin terveyskeskuksessa rangan alueen röntgenkuvausten määrä saatiin vähentämään noin 50 prosenttia ilman magneettikuvausmäärän kasvua suositusten ja koulutuksen avulla (julkaisu lähetetty arvioitavaksi). Väestön säteilyaltistuksen vähentämisen lisäksi on saatu aikaan kustannussäästöjä ja resursseja on voitu käyttää tarpeellisiin kuvauksiin.

Lain mukaan potilaan tulee saada etukäteen tietoa hänelle suunnitellusta säteilytutkimuksesta. Tiedetään, että tämä oikeutusarviointiin kuuluva osa-alue ei

toteudu yleensä asianmukaisesti. Olemme selvittäneet ensimmäistä kertaa potilaiden tai hoitajien, röntgenhoitajien ja röntgenlääkäreiden sekä hoitavien lääkä-reiden osalta informaation toteutumista ja toiveita sen sisällön ja lähteen suhteen.

Potilaat toivovat saavansa monipuolista tietoa eri lähteistä, 95 prosenttia myös tutkimuksen säteilyannoksesta ja riskeistä <sup>172</sup>. Muiden tulosten analysointi on käynnissä, ja parhaillaan laaditaan ohjeita informaation toteuttamiseksi alueellamme. Näin pyritään turvaamaan potilaiden tiedonsaantioikeus, mikä voi myös osaltaan parantaa tutkimusten oikeutusta.

Säteilytutkimusten oikeutuksen tasoon ja tehostamiskeinoihin liittyvät tutkimuksemme ovat saaneet paljon huomiota sekä Suomessa että ulkomailla. Ne ovat osaltaan tukeneet IAEA:n ja WHO:n ponnisteluja tutkimusten oikeutuksen tehostamiseksi ja väestön säteilyaltistuksen vähentämiseksi. Potilasinformaatiota koskevan tutkimuksen tuloksia voidaan mahdollisesti hyödyntää myös kansainvälisiä ohjeita laadittaessa.

## 6. PSYKIATRIA

Mielenterveyshäiriöt kuormittavat paljon väestöä. Joka neljäs nuori ja aikuinen kärsii jostakin psykiatrisesta häiriöstä, kuten ahdistuneisuus-, mieliala-, päihde- ja syömishäiriöstä tai psykoosista. Skitsofrenian ja yleensä psykoosien esiintyvyys on Pohjois-Suomessa korkeampi kuin muualla Suomessa ja muualla maailmassa.

Psykooseihin sairastutaan yleensä nuoruudessa tai nuorella aikuisiällä, jolloin syrjäytymisvaara on korkea <sup>173</sup>. Psykiatrian klinikalla on viime vuosina panostettu erityisesti skitsofreniaan sairastuneiden ja psykoosivaarassa olevien tutkimukseen.

### Skitsofrenia-tutkimus

Adoptiolapsi-tutkimuksessa on tutkittu biologisilta skitsofreniaa sairastavilta äideiltä adoptoituja lapsia. Tutkimuksessa on todettu epävakaa adoptioperheen lisäävän psykiatristen häiriöiden vaaraa. Aiheesta tehdyssä väitöskirjassa todettiin, että vanhempien hajanainen kommunikaatio on riskitekijä lapsen skitsofreniaryhmän sairauksille ja ajatushäiriöille.

Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohorttitutkimukseen pohjautuen, psykiatrian klinikan tutkimuksissa on todettu skitsofrenia-diagnoosin käytössä olevan vaihtelevuutta. Vaikka potilaan oireet ovat skitsofrenia-oireita, diagnoosi jätettiin usein tekemättä <sup>174</sup>.

Edelleen Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohortti-tutkimuksessa on todettu useita varhaisia tekijöitä, jotka lisäävät vaaraa sairastua psykoosiin <sup>191</sup>. Skitsofrenian

ja muiden psykoosien piirteitä on kuvattu syntymäkohortissa käyttäen terveydenhuollon rekistereitä ja laajaa tutkimuspatteristoa, joka on sisältänyt aivojen magneettikuvauksen ja kognitiivisen tason arvioinnin <sup>175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182</sup>.

Skitsofreniapotilaiden seurantatutkimuksessa on todettu, että runsas psykoosilääkitys ei välttämättä ole hyödyksi potilaalle, vaan siitä saattaa olla jopa haittaa. Suositukseksi on annettu mahdollisimman pienen, mutta vielä tehokkaan psykoosilääkityksen käyttämistä pitkäaikaispotilailla <sup>183, 184</sup>.

#### Psykoosivaara-tutkimus

Skitsofrenian ja muiden psykoosien ennaltaehkäisy on ollut psykiatrisen tutkimuksen painopiste viime vuosina. Psykiatrian klinikalla on panostettu tähän tutkimukseen, jotta voitaisiin havaita mahdollisimman varhain nuoret, jotka ovat suurimmassa vaarassa sairastua skitsofreniaan tai muuhun psykoottiseen häiriöön.

Psykoosivaaraa on tutkittu erityisesti Pohjois-Suomen 1986 syntymäkohortissa. Nuoren 15-16-vuotiaana kyselylomakkeessa raportoima vaikeus tai epävarmuus lähestyä toisia ihmisiä ennakoi psykooseja myöhemmin nuoruudessa ja varhaisella aikuisiällä <sup>185</sup>. Aivojen ja kognitioiden tutkimuksessa on todettu, että psykoosialttiilla nuorilla aikuisilla ei havaita kognition suuria muutoksia eikä muutoksia aivojen valkeassa aineessa, sen sijaan aivojen harmaan aineen toiminnallisissa kuvauksissa on todettu muutoksia <sup>186, 187, 188, 189, 190, 191</sup>.

Psykiatrian klinikka on myös mukana skitsofrenian geenitutkimuksissa, joissa pyritään löytämään skitsofrenian alttiusgeenit <sup>192</sup>. Alkamassa on kansainvälisesti merkittävä Suomalainen psykoosisairauksien perinnöllisyystutkimus (SUPER), jossa klinikka on aktiivisena toimijana.

#### Itsemurhat Pohjois-Suomessa

Itsemurhat Pohjois-Suomessa projektissa on selvitetty itsemurhien erityispiirteitä Pohjois-Suomessa, jossa itsemurhia on suhteellisen yleisesti. Viimeisimmässä väitöskirjatyössä todetaan, että puolet alaikäisistä oli tekohekellä humalassa, ja valtaosa päihtyneenä tehdyistä itsemurhista tapahtui laskuhumalassa ilta- ja yöaikaan.

Alaikäisten alkoholinkäytön vähentäminen on itsemurhien ehkäisytyössä tärkeää. Pohjois-Suomen näkökulmasta katsottuna nuorten miesten ampumis-itsemurhariski kasvaa erityisesti syksyisin.

#### Epävakaan persoonallisuuden hoitomalli

Oulun mielenterveyspalveluissa on yhteistyössä OYS:n psykiatrian tulosalueen sekä Oulun yliopiston ja Itä-Suomen yliopiston psykiatrian oppiaineiden kanssa tutkittu epävakaan persoonallisuuden hoitoon tarkoitettua hoitomallia, joka yhdistää kahden ulkomailta tutkitun ja näyttöön perustuvan psykoterapeuttisen

hoitomuodon (skeematerapian ja dialektisen käyttäytymisterapian) elementtejä toisiinsa.

Oulun hoitomalli on todettu tavanomaista hoitoa tehokkaammaksi tavaksi hoitaa vaikeaoireisia epävakaasta persoonallisuudesta kärsiviä potilaita tiiviillä muutostyöskentelyyn tähtävällä psykoterapialla <sup>193</sup>.

#### Lapset puheeksi

Psykiatrian klinikka on ollut mukana yhdessä THL:n kanssa tutkimassa vanhempien sekä psyykkisen että somaattisen sairastumisen vaikutusta lapsiin. Väitöskirjatyössä on todettu, että syöpäpotilaiden lasten tukemiseen tarkoitettuja työmenetelmiä on vähän ja niiden tutkimuksellinen taso vaihtelee. Tutkittuja työmenetelmiä käyttämällä lasten hyvinvoinnin tuki tulee kaikkien potilaiden perheiden ulottuville.

### 6.1. LASTENPSYKIATRIA

Kehitysvaiheessa olevien lasten ja nuorten psyykkisten ongelmien tehokas hoitaminen ja siihen liittyvä tutkimus on erityisen tärkeää paitsi yksilön koko elämänsä kannalta myös taloudellisesti. Vaikka yhden yksilön syrjäytymisen hinnaksi yleisesti esitetyt 1-1,8 miljoonaa euroa ovat epätarkkoja, on syrjäytymisen aiheuttama taloudellinen menetys huomattava, kun lasketaan välittömät ja välilliset kustannukset sekä menetetty kansantaloudellinen hyöty <sup>194</sup>. Lastenpsykiatrian vastuualue ja oppiaine toimii aktiivisesti lasten mielenterveyshäiriöiden tutkimuksessa.

#### Neuropsykiatriset häiriöt: Autismikirjon häiriöiden tutkimus

Lastenpsykiatrialla on aktiivinen autismikirjon häiriöiden tutkimusryhmä. Tutkimusten tulokset antavat klinikoille tärkeää tietoa autismikirjon häiriöiden diagnostiikasta ja seulonnasta sekä näiden häiriöiden yhteydessä ilmenevistä muista psykiatrisista häiriöistä, jotka tulee ottaa huomioon hoidon ja kuntoutuksen suunnittelussa ja toteutuksessa <sup>195, 196, 197, 198, 199, 200, 201</sup>.

#### Neuropsykiatriset häiriöt: ADHD-tutkimus

Neuropsykiatristen häiriöiden tutkimukseen kuuluu myös ADHD-tutkimus, jota toteutetaan yhdessä muiden kohorttitutkijoiden kanssa. Projektista on valmistumassa lastenpsykiatrian alan väitöskirja <sup>202</sup>.

ADHD-tutkimuksesta on aiemmin ilmestynyt kaksi lastenpsykiatriaan liittyvää väitöskirjaa ja useita tutkimusryhmän julkaisuja <sup>203, 204, 205, 206, 207, 208</sup>. Ne ovat osaltaan vaikuttamassa klinisiin käytäntöihin.

#### Naturalistinen hoitotutkimus

Hoitoja vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin taustatekijöiden ja oirekirjon merkitystä hoidon tuloksellisuuteen <sup>209</sup>. Psykoterapia oli ns. sisäänpäin käänty-

neissä diagnooseissa, kuten masennus, vaikuttavampi hoitomuoto kuin muut käytetyt hoidot. Tulos on samansuuntainen myös muualla tehtyjen tutkimusten kanssa. Tämän lisäksi korostui taustatekijöiden merkitys. Tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä ja vaikuttavat hoidon entistä tarkempaan suuntaamiseen ja yksilölliseen valintaan.

Muut kliinisesti merkittävät tutkimukset

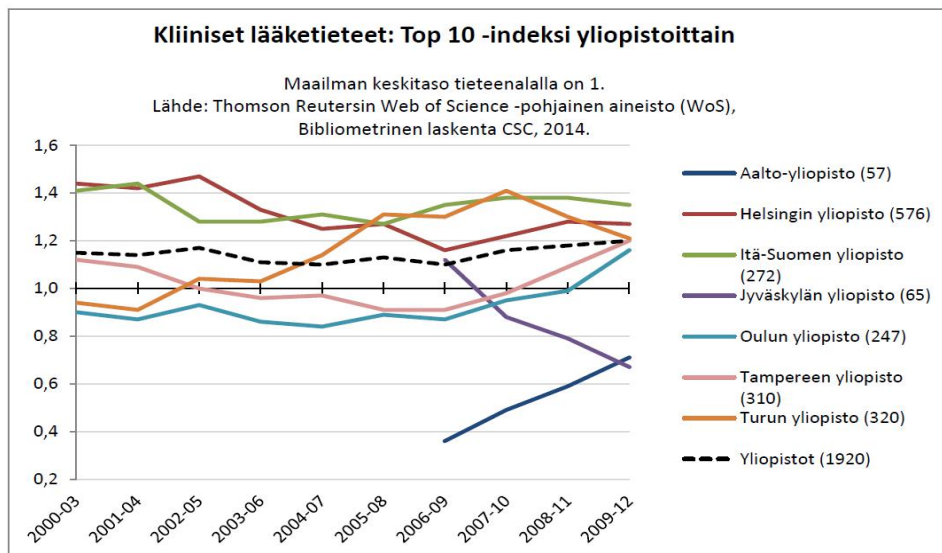
Lastenpsykiatria toteuttaa yhteistyössä Oulun kaupungin kanssa tutkimusta ehkäisevän työn ja varhaisen puuttumisen menetelmien toimivuudesta <sup>210</sup>. Tutkimus toteutuu väitöskirjatutkimuksena ja tulee tuottamaan tärkeää tietoa varsinkin matalan kynnyksen palveluiden kannalta.

Kliinisesti tärkeä on myös pikkulasten psyykkisen hyvinvoinnin tutkimus, jossa on valmisteilla kolme väitöskirjaa <sup>211</sup>. Se tulee antamaan tietoa pienten lasten ja heidän vanhempiensa hyvinvoinnin ja tuen tarpeen huomioimisesta sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon käyttöön. Lisäksi valmisteilla on väitöskirja lapsuuden kasvuympäristön yhteydestä aikuisuuden hyvinvointiin ja psyykkisiin ongelmiin <sup>212</sup>, mikä lisää kliinikoiden ymmärrystä niistä tekijöistä, joihin tulee kliinisesti kiinnittää erityisesti huomiota pikkulasten hoitopolkuja rakennettaessa.

## 7. TUTKIMUKSEN NYKYTILA PPSHP:ssä

Suomi on tieteellisessä tutkimuksessa painoarvoltaan kansantalouden ja väkimäärän suhteessa merkittävä valtio. Se on sijoittunut toistuvasti maailmassa ykköstilalle, kun arviointiperusteena on käytetty eri maista tulleisiin lääketieteellisiin julkaisuihin tehtyjen viittausten määrää. Suomen Akatemian raportissa Tieteen tila 2014 käy ilmi, että kliinisissä lääketieteissä Oulun yliopisto sijoittuu hieman maailman keskitason yläpuolelle, mutta yliopistojen kategoriassa jää hieman heikommaksi (kuva 1).

Kuva 1. Oulun yliopiston kansainvälinen asema lääketieteen tutkimuksessa

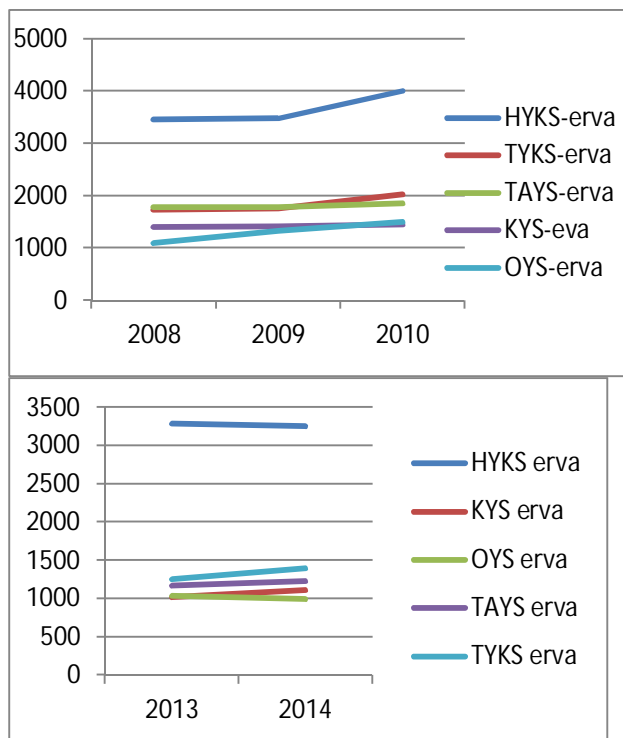


Ositettu julkaisumäärä vuosina 2009–2012 on ilmoitettu yliopiston nimen jälkeen suluissa. Trendiviiva "katkeaa", jos yliopiston ositettu julkaisumäärä tieteenalalla on alle 50 nelivuotiskaudella.

Kansallisesti Oulun yliopistollinen sairaala on jäänyt viidenneksi yo-sairaaloiden keskinäisessä vertailussa julkaisupisteiden tuottamisessa (kuva 2). Tämä on vaikuttanut tutkimusrahoitukseen siten, että OYS-ervan osuus valtion tutkimusrahoituksesta vuosina 2012-2015 on ollut 13,1 prosenttia (taulukko 1).

OYS-ervan tuottamien tieteellisten julkaisujen lukumäärät ovat nousseet 2011-2014, mutta laatu (Jufo-pisteet) on säilynyt suurin piirtein samalla tasolla kuin aiempina vuosina, joten olemme yhä viidentenä yo-sairaanhoidopiireistä. HYKS-erva on nostanut sijoitustaan muihin yo-sairaanhoidopiireihin nähden huomattavasti (kuva 2).

Kuva 2. Julkaisupisteiden kehitys erityisvastuualueilla 2008-2010 (a) ja 2013-2014 (b)  
(a= IF-pisteet; b=jufopisteet)



Taulukko 1. Erityisvastuualueiden suhteelliset osuudet jaetusta valtion tutkimusrahoituksesta 2014

	%-osuus VTR-rahoituksesta
HYKS-erva	36,4
TYKS-erva	18,3
TAYS-erva	18,0
KYS-erva	14,2
OYS-erva	13,1



PPSHP:n strategiassa vuosille 2010-2015 tutkimusta ja koulutusta koskeva tehtävä on muotoiltu seuraavasti: "Huolehdimme osaltamme lääkärinkoulutuksesta ja muusta sosiaali- ja terveysalan koulutuksesta. Tuotamme terveystieteellisen tutkimuksen avulla uutta tietoa ja osaamista, joiden avulla varmistamme terveyspalvelujen vaikuttavuuden ja ajanmukaisuuden."

Konsernistrategian lisäksi meillä on vuonna 2010 laadittu tiede- ja tutkimusstrategia, jossa määrittelimme tavoitteeksi nousta viidessä vuodessa yo-sairaaloiden keskinäisessä vertailussa 2-3 sijalle. Tavoitteen saamiseksi olemme tehneet toimenpiteitä, joilla auttaa ja tukea tutkimuksen tekemistä koko OYS-erityisvastuualueella. Tehdyt toimenpiteet eivät kuitenkaan ole riittäneet kompensoimaan samanaikaista rahoituksen supistumista. Meidän on jatkossa panostettava enemmän tutkimusmahdollisuuksien turvaamiseen ja suotuisten olosuhteiden luomiseen esimerkiksi tarjoamalla tutkijoille välineistöä ja tukihenkilöstöä.

## 8. JOHTOPÄÄTÖKSET

Yhteenveto selvityksessä raportoiduista tutkimuksista ja niiden kustannusvaikutuksista on esitetty taulukossa 2.

Tämä raportti antaa lukuisia esimerkkejä hoitotoimenpiteistä, jotka on tutkimusnäytön perusteella osoitettu tarpeettomiksi. Esimerkiksi nilkkamurtuman ja eturauhassyövän diagnostiikassa MRI-kuvauksia voidaan jättää pois, kun tutkimustulokset ovat osoittaneet, ettei niillä ole diagnostista lisäarvoa.

Lasten miktiokystografiatutkimuksista kokonaan luopuminen on tuonut noin 156 000 euron laskennalliset säästöt vuosittain. Samoin nilkkamurtuma- ja akillesjänneleikkaukset ovat vähentyneet tutkimusnäytön ansiosta huomattavasti vuodesta 2008 ja yhä enemmän siirrytään konservatiiviseen hoitoon. Akillesjänneleikkauksia tehdään enää noin kymmenen vuodessa, kun määrä aiemmin oli lähemmäs 50 leikkausta vuosittain. Leikkausten vähentyminen noin 40:llä vuosittain alentaa leikkaushoidon kustannuksia arviolta 120 000 euroa/vuosi.

Todellisen kustannussäästön laskemiseksi täytyisi kuitenkin huomioida konservatiivisen hoidon kustannukset ja vapautuneen resurssin hyödyntäminen muussa toiminnassa. Samoin kitarisan poistoleikkauksista luopuminen lasten korvatulehduksen ehkäisemiseksi tuo laskennallisesti 2 300 000 euron säästöt vuodessa, mutta luvuissa täytyy ottaa huomioon tärykalvojen ilmastointiputkien asentaminen. Kustannusvaikuttavuus-näkökulman lisääminen klinisiin tutkimusasetelmiin toisi palvelujärjestelmälle paljon arvokasta lisätietoa, jota voisi hyödyntää päätöksenteossa.

PPSHP:ssä on tehty kartoitus terveydenhuollon menetelmien karsimisesta eli käytöstä poistamisesta <sup>213</sup>. Selvityksessä tarkasteltiin muun muassa nivelkierukan osapoistojen tekemistä, joita on vähennetty tutkimuksen osoittaessa niiden olevan potilaan kannalta hyödyttömiä. OYS:ssa polven täyhystystoimenpiteet ovat laskeneet 66,7 prosenttia vuodesta 2011. Tarpeettomien menetelmien karsinta tulee terveydenhuollossa yhä voimakkaammin esille, kun nykyinen taloudellinen tilanne pakottaa tarkastelemaan resurssien käyttöä kriittisesti kaikilla tasoilla.

Vaikka terveystaloustieteellinen näkökulma on vielä jäänyt kliinisissä tutkimuksissa liian vähäiseksi, on selvää, että niihin pohjautuville hoitokäytänteiden muutoksilla on kustannusvaikutuksia muun muassa lääke- ja tarvikekulujen alenemisena. Vaikka henkilöresurssien tarve ei lyhyellä tarkastelulla vähene, hyöty syntyy siten, että resurssit voidaan kohdentaa tarkoituksenmukaisesti. Ennen kaikkea hyöty syntyy potilaalle, joka välttyy tarpeettomilta toimilta ja lääkityksiltä ja saa vaikuttavaa hoitoa. Tutkimus on investointi, joka maksaa itsensä takaisin.

Nyt on ratkaistava, miten turvaamme tutkimusrahoituksen jatkossa. Valtion rahoituksen pienentyessä vastuu rahoituksen järjestämisestä siirtyy niiltä osin väistämättä yliopistosairaaloille. Tutkimusryhmien itse hankkima kilpailtu rahoitus on merkittävä, ja sen merkitys edelleen kasvaa. Tutkijoita on tuettava ja ohjattava ulkopuolisen rahoituksen hankinnassa. Sairaanhoidopiiri voisi huolehtia infrastruktuurista siten, että valtion tutkimusrahoitus ja muu kilpailtu rahoitus jäisi täysimääräisesti tutkimusryhmien käyttöön. Jatkossa uuden sote-mallin toteutuessa voitaisiin tietty osuus budjetista käyttää tutkimukseen ja kehitykseen kuten yksityissektorilla tavallisesti menetellään (ns. R&D).

Taulukko 2. Yhteenvedo tutkimusten kustannusvaikutuksista

Erikoisala	Tutkimus	Vaikutus	Kustannusvaikutus
Gastrokirurgia	Ruokatorven spontaani perforaatio: stenttaus vs. ruoka-torven poisto tai avoleikkaus	Stenttaukset lisääntyneet Ruokatorven poistot ja avoleikkaukset vähentyneet	Hoitopäivät ja leikkaustoi-menpiteet vähenevät
	Akuutti umpilisäkkeen tulehdus: antibioottihoito vs. umpilisäkkeen poisto	Antibioottihoito mahdollista 70 prosentilla potilaista Umpilisäkkeen poistoja tehdään vähemmän	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
	Robottivusteinen peräsuolen ripustusleikkaus vs. laparaskooppinen kirurgia	Robottivusteinen kirurgia kohdennetaan vain valikoidulle potilasryhmälle	Kalliin menetelmän tarpeeton käyttöönotto estetään
Neurologia ja neurokirurgia	Aivoverenvuotopotilaiden verenohennushoito	Verenohennushoito kumotaan akuuttivaiheessa	Potilaiden kuolleisuus vähentynyt
Ortopedia	Akillesjännerepeämä: konservatiivinen vs. leikkaushoito	Noin 40 leikkausta vähemmän vuosittain, konservatiivinen hoito lisääntynyt	noin 120 000 euroa/ vuosi
	Nilkkamurtuman diagnostiikka - MRI tarpeellinen?	MRI ei anna diagnostista lisäarvoa	Tarpeettomia diagnostisia tutkimuksia ei tehdä
	Syndesmoosivammatutkimus	Komplikaatioalttiista syndesmoosin ruuvi-kiinnityksestä voidaan todennäköisesti luopua kokonaan	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät

	Nilkkamurtuma: leikkaus vs. konservatiivinen hoito	Ainakin puolet nilkkamurtumista voidaan hoitaa ilman leikkausta ja leikkauksmäärät tulevat vielä todennäköisesti vähentymään noin 30 prosenttia	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
Silmätaudit	Kaihileikkauksen vaikutus silmänpaineeseen	Kaihileikkaus silmänpaineen hoidoksi tietyillä potilailla	Silmäpaineleikkaukset vähentyneet
Tehohoito	Insuliinihoito vs. lumehoito iskemia-reperfuusiovaurioiden ehkäisyyn läppäsepelvaltimoleikkauksissa	Läppäsepelvaltimoleikkauksissa korkea-annos insuliinihoito hoitomuotona sydänlihaskvaurioiden ehkäisemiseksi	Komplikaatiot vähentyvät
	Uusi sydämen toiminnan monitorointimenetelmä	Uusi monitorointimenetelmä ei sovi aivoverenvuotopotilaille	Uuden menetelmän tarpeeton käyttöönotto estetään
	Hengityslaittehdossa olevan potilaan hoito - simulaatiokoulutus vs. tavanomainen perehdytys	Hoitoon liittyvien keuhkokuumeiden määrä vähentynyt	Hoitopäivät vähenevät
Urologia	Eturauhassyövän diagnostiikka - MRI tarpeellinen?	MRI:n hyöty rajallinen primaardiagnostiikassa	Tarpeettomia diagnostisia tutkimuksia ei tehdä
	Virtsarakkosityövän hoitotutkimus	Virtsarakon sisäinen sytostaattihuuhtelu vähentää taudin uusiutumista	Hoitopäivät vähenevät
Verisuonikirurgia	Alaraajojen laskimosairauksien diagnostiikka ja	Endovaskulaariset toimenpiteet ovat korvanneet perinteiset	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät

	hoito	set toimenpiteet ja vain noin 5 prosenttia potilaista leikataan	
	Vatsa-aortan aneurysman hoito	Avoleikkaukset ovat vähentyneet ja endovaskulaarisen nivusen kautta laitettavan stenttiproteesin määrä on lisääntynyt	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
Endokrinologia	Familiaalinen endokriininen kasvainoireyhtymä (MEN1-oireyhtymä)	Oireyhtymän seulonta, diagnostiikka, seuranta ja hoito	Nopeampi diagnoosi säästää voimavaroja
Kardiologia	Sepelvaltimon haarautumiskohdan pallolaajennus: 1 stentti vs. 2 stenttiä	Yhden stentin hoitokäytäntö	Kustannussäästö (1 stentti vähemmän)
	Sepelvaltimon haarautumiskohdan pallolaajennus: jälkilaajennus kahdella pallolla vs. ei jälkilaajennusta	Hoitotulokset ovat yhtä hyvät ilman jälkilaajennusta, hoitokäytäntö muutunut	Toimenpiteet vähenevät
	Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus rannevaltimon vainusvaltimon kautta	Suurin osa sepelvaltimoiden varjoainekuvauksista tehdään rannevaltimon kautta, vähemmän komplikaatioita, kotiutus nopeutunut yhdellä vuorokaudella	1 hoitopäivä/toimenpide vähemmän
Neurologia	Valproaatti mitokondriotautipotilailla	Valproaatti vasta-aiheinen tietyillä mitokondriotautipotilailla	Tarpeeton lääkitys pois

Onkologia	Trastusumabi osana rintasyövän liitännäislääkehoitoa	Taudin uusiutumiset vähentyneet	Vähentyneet lääkehoitokustannukset, vähentyneet hoitopäivät
	Levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitotutkimus	Rintasyövän hoito voidaan tauottaa	yli 1 000 000 euroa /2009-2014
	Manttelisolulymfooman hoitotutkimus	Parantava hoito vakiintumassa kansainväliseksi standardiksi	Terveystuollon kustannukset vähentyvät
	Bonn-hoito lymfoomissa	BBBD-hoidolla voidaan ehkä korvata kallista Bonn-hoitoa	Terveystuollon ja lääkehoidon kustannukset vähentyvät
Sisätaudit	PrevMetSyn elintapaohjausprojekti	Elintapaohjauksella on saatu kliinisesti merkittävä painonpudotus ja metabolisen oireyhtymän "paraneminen"; alentunut riski sairastua diabetekseen	Terveystuollon kustannukset vähentyvät
	Alkoholin suurkulutuksen tunnistaminen	Alkoholin suurkulutus voidaan tunnistaa nopealla laboratoriomennetelmällä	Terveystuollon kustannukset vähentyvät
Lasten endokrinologia	Lasten I tyypin diabetes	Diabeettinen ketoasidoosi ja tehohoidon tarve on vähentynyt	Vähentyneet tehohoitopäivät
Lasten infektioaudit	Virtsateiden varjoaineröntgentutkimus (miktiokystografia)	Lapsille tehdään noin 500 miktiokystografiatutkimusta vähemmän vuosittain	156 000 euroa/v

	Kitarisan poisto korvatulehdusten ehkäisemiseksi	Kitarisan poistoja ei tehdä Laitetaan tärykalvojen ilmastointiputket	2 300 400 euroa/v
	Karpalo-puolukkamehu lasten virtsatieinfektioiden ehkäisyssä	Karpalo-puolukkamehu teho- kas virtsatieinfektioiden ehkäisyssä, antibiootti-hoidot vähentyneet	Lääkekulut ja hoitopäivät vähentyvät
	Ksylitoli lasten korvatulehdusten ehkäisyssä	Ksylitoli ehkäisee korvatulehduksia	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lasten munuaistaudit	Henoch-Schölein purppura tauti (HSP)	HSP-taudin hoitokäytännöt on muutettu aktiivisemmaksi; välttytty munuaisvaurioilta ja munuaisen siirroilta	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	Tubulointerstitiaalinen nefriitti (TIN)	Tubulointerstitiaalinen nefriittiin liittyvän silmän etukamion tulehduksen kortisonihoidolla voidaan ehkäistä silmävaurio	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lasten neurologia	Lasten kuume-kouristusten hoito	Estolääkityksestä, EEG:stä ja kuvantamistutkimuksista on luovuttu	Diagnostisten tutkimusten määrä vähenee, lääkekulut vähenevät
Lasten ja vastasyntyneiden tehohoito	Vastasyntyneiden ja keskosten kivunhoito: morfiini vs. parasetamoli	Parasetamoli vähentää morfiinin käyttöä ja saattaa edesauttaa keskosten valtimotiehyen sulkeutumista, joka voi vähentää keskosten sydänkirurgiaa	Lääkekulut vähenevät

	Hengityskonehoidon tutkimus	Uusi hengityskonehoito on turvallisempaa ja tehokkaampaa, suojaa keuhkoja vaurioitumiselta	Hoitopäivät vähenevät
Lasten reumataudit	Lastenreuman taudinaktiivisuusmittari	Tulehduksen merkkiaineet ennustavat tautia, johon tarvitaan lääkehoito jo varhaisvaiheessa; lääkehoito ohjataan sitä tarvitseville potilaille	Lääkekulut alenevat
Gynekologinen endokrinologia	Statiinilääkitys PCOS-naisilla	Statiinilääkitys heikentää sokerinsietoa, potilaan ohjausta voidaan parantaa	Terveystuhoillon kustannukset vähentyvät
	Metformiinilääkitys PCOS-naisilla	Metformiini-lääkitys lisää elävänä syntyneiden lasten määrää hedelmöityshoidossa	Uusintahoitosten määrä vähenee
	Yhdistelmäehkäisyvalmisteet	Korkeassa diabetesriskissä oleville naisille suositellaan muita kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteita	Terveystuhoillon kustannukset vähentyvät
Lisääntymislääketiede	Koeputkihedelmöitykset yhdellä alkionalla	Monisikiöraskaudet vähenivät 25-30 prosentin tasolta alle 10 prosenttiin, ennenaikaiset synnytykset vähenivät	Vähentyneet hoitopäivät
	Hedelmättömyyden diagnostiikka	Vatsaontelon tähtystykset ovat vähentyneet noin 25 prosenttia	Vähentyneet toimenpiteet



Obstetriikka	Epidemiologiset raskaushäiriötutkimukset	Raskaana oleville naisille laskettu kilpirauhashormonin ja aivolisäkehormonin pitoisuuksien viitealueet	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Perinnöllisyyslääketiede	Perinnöllinen leiomyomatoosimunuaissyöpäoireyhtymä	Potilaat saavat asianmukaisen ennaltaehkäisevän seurannan	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	PALB2-geenivirhe	Kantajille ennaltaehkäisevä seuranta	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	Fanconin anemian alatyypit	Ennaltaehkäisevä seuranta ja hoito	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Neuro-radiologia	Toiminnallisen kuvantamisen kehittäminen	Neurodegeneratiivisten sairauksien parantunut diagnostiikka	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Säteily-suojelu	Säteilytutkimusten oikeutus	Ohjeistus, koulutus ja magneettitutkimuskapasiteetin lisäys vähensivät tarpeettomia TT-tutkimuksia	Tarpeettomia TT-tutkimuksia ei tehdä
	Säteilytutkimusten oikeutus	Oulun kaupungin terveyskeskuksessa rangan alueen röntgenkuvausten määrä väheni 50 prosenttia ilman magneettikuvausten määrän nousua suositusten ja koulutusten avulla	Tarpeettomia röntgenkuvauksia ei tehdä
Psykiatria	Skitsofrenia	Runsaasta psykoosilääkityksestä	Lääkekustannukset alenevat

		luovuttu; siirrytty mahdollisimman pieneen annokseen	vat
	Epävakaan persoonallisuuden hoito-malli	Skeematerapian ja dialektisen käyttäytymisterapian yhdistelmä todettu tavanomaisista terapiaa tehokkaammaksi	Hoitoajat lyhenevät

## 9. VIITTEET

<sup>1</sup> [http://www.hus.fi/tutkijalle/tieteellinen-tutkimus/Documents/Tieteellinen\\_tutkimustyo\\_ja\\_sen\\_vaikutukset\\_HU\\$ssa.pdf](http://www.hus.fi/tutkijalle/tieteellinen-tutkimus/Documents/Tieteellinen_tutkimustyo_ja_sen_vaikutukset_HU$ssa.pdf)

<sup>2</sup> Vierimaa M, Klintrup K, Biancari F, Victorzon M, Carpelan-Holmström M, Kössi J, Kellokumpu I, Rauvala E, Ohtonen P, Mäkelä J, Rautio T. Prospective, Randomized Study on the Use of a Prosthetic Mesh for Prevention of Parastomal Hernia of Permanent Colostomy. *Dis Colon Rectum*. 2015 58(10):943-9.

<sup>3</sup> Ahonen-Siirtola M, Rautio T, Ward J, Kössi J, Ohtonen P, Mäkelä J. Complications in Laparoscopic Versus Open Incisional Ventral Hernia Repair. A Retrospective Comparative Study. *World J Surg*. 2015 Aug 22.

<sup>4</sup> Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Järtilä A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 16;313(23):2340-8.

<sup>5</sup> Mäkelä-Kaikkonen J, Rautio T, Klintrup K, Takala H, Vierimaa M, Ohtonen P, Mäkelä J. Robotic-assisted and laparoscopic ventral rectopexy in the treatment of rectal prolapse: a matched-pairs study of operative details and complications. *Tech Coloproctol*. 2014 18(2):151-5.

<sup>6</sup> Koivukangas V, Biancari F, Meriläinen S, Ala-Kokko T, Saarnio J. Esophageal stenting for spontaneous esophageal perforation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 73(4):1011-3.

<sup>7</sup> Serlo WS, Ylikontiola LP, Lahdesluoma N, Lappalainen OP, Korpi J, Verkasalo J, et al. Posterior cranial vault distraction osteogenesis in craniosynostosis: estimated increases in intracranial volume. *Childs Nerv Syst* 2011 27(4):627-33.

- 
- <sup>8</sup> Ylikontiola LP, Sandor GK, Salokorpi N, Serlo WS. Experience with craniosynostosis treatment using posterior cranial vault distraction osteogenesis. *Ann Maxillofac Surg* 2012 2(1):4-7.
- <sup>9</sup> Piitulainen JM, Posti JP, Aitasalo KM, Vuorinen V, Vallittu PK, Serlo W. Paediatric cranial defect reconstruction using bioactive fibre-reinforced composite implant: early outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 2015 157(4):681-7.
- <sup>10</sup> Antikainen T, Kallioinen M, Pohjonen T, Tormala P, Waris T, Serlo W. Polyglycolic acid membrane interpositioning for the prevention of skull deformity following experimental craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1):77-82.
- <sup>11</sup> Serlo W, Kaarela OI, Peltoniemi HH, Merikanto J, Ashammakhi NA, Lassila K, et al. Use of self-reinforced polylactide osteosynthesis devices in craniofacial surgery: a long-term follow-up study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001 35(3):285-92.
- <sup>12</sup> Ashammakhi N, Peltoniemi H, Waris E, Suuronen R, Serlo W, Kellomaki M, et al. Developments in craniomaxillofacial surgery: use of self-reinforced bioabsorbable osteofixation devices. *Plast Reconstr Surg* 2001 108(1):167-80.
- <sup>13</sup> Serlo W, Ashammakhi N, Tormala P, Waris T. A new technique for cranial bone osteofixation: use of bioabsorbable tacks and plates to fix parietal bone split grafts used for reconstruction of a posttraumatic frontal bone defect. *J Craniofac Surg* 2002 13(2):331-6.
- <sup>14</sup> Ashammakhi N, Renier D, Arnaud E, Marchac D, Ninkovic M, Donaway D, et al. Successful use of biosorb osteofixation devices in 165 cranial and maxillofacial cases: a multicenter report. *J Craniofac Surg* 2004 15(4):692-701.
- <sup>15</sup> Salokorpi N, Sándor GK, Sinikumpu JJ, Ylikontiola L, Serlo W A new technique to facilitate optimal directions for cranial distractor implantation. *Childs Nerv Syst.* 2013 29(8):1359-61.
- <sup>16</sup> Salokorpi N, Sinikumpu JJ, Iber T, Zibo HN, Areda T, Ylikontiola L, Sándor GK, Serlo W. Frontal cranial modeling using endocranial resorbable plate fixation in 27 consecutive plagiocephaly and trigonocephaly patients. *Childs Nerv Syst.* 2015 31(7):1121-8.
- <sup>17</sup> MTV Internet, kotimaan uutiset, Karu ennustus: Humalassa päänsä loukanneet kuolevat 13 vuotta odotettua aiemmin, 9.9.2015, <http://www.mtv.fi/uutiset/kotimaa/artikkeli/humalassa-paansa-loukanneet-kuolevat-13-vuotta-odotettua-aiemmin/5303196>, Helsingin Sanomat Internet, kotimaan uutiset, <http://www.hs.fi/kotimaa/a1441776262132>
- <sup>18</sup> Puljula J, Vaaramo K, Tetri S, Juvela S, Hillbom M. Risk for All-cause and Traumatic Death in Head Trauma Subjects: A Prospective Population-based Case-control Follow-up Study. *Ann Surg.* 2015 Aug 25.
- <sup>19</sup> Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Salman RA, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2015 May 14.
- <sup>20</sup> Kangas J, Pajala A, Siira P, Hämäläinen M, Leppilahti J. Early functional treatment versus early immobilization in tension of the musculotendinous unit after Achilles rupture repair: a prospective, randomized, clinical study. *J Trauma.* 2003 54(6):1171-80; discussion 1180-1.

- 
- <sup>21</sup> Kauranen K, Kangas J, Leppilahti J. Recovering motor performance of the foot after Achilles rupture repair: a randomized clinical study about early functional treatment vs. early immobilization of Achilles tendon in tension. *Foot Ankle Int.* 2002 23(7):600-5.
- <sup>22</sup> Pajala A, Kangas J, Siira P, Ohtonen P, Leppilahti J. Augmented compared with nonaugmented surgical repair of a fresh total Achilles tendon rupture. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 91(5):1092-100.
- <sup>23</sup> Kangas J, Pajala A, Ohtonen P, Leppilahti J. Achilles tendon elongation after rupture repair: a randomized comparison of 2 postoperative regimens. *Am J Sports Med.* 2007 35(1):59-64.
- <sup>24</sup> Epidemiology of Achilles tendon ruptures: increasing incidence over a 33-year period. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkilä T, Ohtonen P, Leppilahti J. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 25(1):e133-8.
- <sup>25</sup> Lantto I, Heikkinen J, Flinkkilä T, Ohtonen P, Kangas J, Siira P, Leppilahti J. Early Functional Treatment Versus Cast Immobilization in Tension After Achilles Rupture Repair: Results of a Prospective Randomized Trial With 10 or More Years of Follow-up. *Am J Sports Med.* 2015 43(9):2302-9.
- <sup>26</sup> Lantto I, Heikkinen J, Lantto I, Flinkkilä T, Ohtonen P, Siira P, Pajala A, Leppilahti J. Augmented Compared with Non-Augmented Surgical Repair After Total Achilles Rupture: Results of a Prospective Randomized Trial with  $\geq 13$  Years of Follow-Up. *J Bone Joint Surg Am* (accepted 10/2015)
- <sup>27</sup> Nortunen S, Lepojärvi S, Savola O, Niinimäki J, Ohtonen P, Flinkkilä T, Lantto I, Kortekangas T, Pakarinen H. Stability assessment of the ankle mortise in supination-external rotation-type ankle fractures: lack of additional diagnostic value of MRI. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 19:96(22):1855-62.
- <sup>28</sup> Nortunen S, Flinkkilä T, Lantto I, Kortekangas T, Niinimäki J, Ohtonen P, Pakarinen H. Diagnostic accuracy of the gravity stress test and clinical signs in cases of isolated supination-external rotation-type lateral malleolar fractures. *Bone Joint J.* 2015 97-B(8):1126-31.
- <sup>29</sup> Kortekangas T, Savola O, Flinkkilä T, Lepojärvi S, Nortunen S, Ohtonen P, Katisko J, Pakarinen H. A prospective randomised study comparing TightRope and syndesmotic screw fixation for accuracy and maintenance of syndesmotic reduction assessed with bilateral computed tomography. *Injury.* 2015 46(6):1119-26.
- <sup>30</sup> Kortekangas T, Flinkkilä T, Niinimäki J, Lepojärvi S, Ohtonen P, Savola O, Pakarinen H. Effect of syndesmosis injury in SER IV (Weber B)-type ankle fractures on function and incidence of osteoarthritis. *Foot Ankle Int.* 2015 36(2):180-7.
- <sup>31</sup> Kortekangas TH, Pakarinen HJ, Savola O, Niinimäki J, Lepojärvi S, Ohtonen P, Flinkkilä T, Ristiniemi J. Syndesmotic fixation in supination-external rotation ankle fractures: a prospective randomized study. *Foot Ankle Int.* 2014 35(10):988-95.
- <sup>32</sup> Pakarinen H. Stability-based classification for ankle fracture management and the syndesmosis injury in ankle fractures due to a supination external rotation mechanism of injury. *Acta Orthop Suppl.* 2012 83(347):1-26.
- <sup>33</sup> Pakarinen HJ, Flinkkilä TE, Ohtonen PP, Hyvönen PH, Lakovaara MT, Leppilahti JI, Ristiniemi JY. Syndesmotic fixation in supination-external rotation ankle fractures: a prospective randomized study. *Foot Ankle Int.* 2011 32(12):1103-9.
- <sup>34</sup> Pakarinen H, Flinkkilä T, Ohtonen P, Hyvönen P, Lakovaara M, Leppilahti J, Ristiniemi J. Intraoperative assessment of the stability of the distal tibiofibular joint in supination-external rotation injuries of the ankle: sensitivity, specificity, and reliability of two clinical tests. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 16:93(22):2057-61.

- 
- <sup>35</sup> Lepojärvi S, Pakarinen H, Savola O, Haapea M, Sequeiros RB, Niinimäki J. Posterior translation of the fibula may indicate malreduction: CT study of normal variation in uninjured ankles. *J Orthop Trauma*. 2014 28(4):205-9.
- <sup>36</sup> Pakarinen H, Laine HJ, Ristiniemi J. When is ankle fracture treatable without surgery? *Duodecim*. 2012;128(17):1770-6. Review. Finnish.
- <sup>37</sup> Pakarinen HJ, Flinkkilä TE, Ohtonen PP, Ristiniemi JY. Stability criteria for nonoperative ankle fracture management. *Foot Ankle Int*. 2011 32(2):141-7.
- <sup>38</sup> Hautala N, Koskela M, Hautala T. Major age-group specific differences in conjunctival bacteria and evolution of antimicrobial resistance revealed by laboratory data surveillance. *Curr Eye Res*. 2008 33(11):907-11.
- <sup>39</sup> Hautala N, Hyytinen P, Saarela V, Hägg P, Kurikka A, Runtti M, Tuulonen A. A Mobile Eye Unit for Screening of Diabetic Retinopathy and Follow-up of Glaucoma in Remote Locations in Northern Finland. *Acta Ophthalmol*. 2009 87(8):912-3.
- <sup>40</sup> Hautala N, Aikkilä R, Korpelainen J, Keskitalo A, Kurikka A, Falck A, Bloigu R, Alanko H. Marked reductions in visual impairment due to diabetic retinopathy achieved by efficient screening and timely treatment. *Acta Ophthalmol*. 2014 92(6):582-7.
- <sup>41</sup> Falck A, Hautala N, Turunen N, Airaksinen PJ. A 4-year prospective study on intraocular pressure in relation to phacoemulsification cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2011 89(7):614-6.
- <sup>42</sup> Lahtela U, Ylisoivio J, Palosaari T, Hautala N. Early outcomes of macular hole surgery on visual acuity, retinal anatomy and vision-related quality of life. *Acta Ophthalmol*. 2015 13. doi:10.1111/aos.12646.
- <sup>43</sup> Pyykkö AK, Ala-Kokko TI, Laurila JJ, Miettunen J, Finnberg M, Hentinen M. Validation of the new Intensive Care Nursing Scoring System (ICNSS). *Intensive Care Med*. 2004 30:254-9.
- <sup>44</sup> Peltoniemi OM, Rautiainen P, Kataja J, Ala-Kokko T. Pediatric intensive care in PICUs and adult ICUs: a 2-year cohort study in Finland. *Pediatric Crit Care Med* 2015, in press.
- <sup>45</sup> Koskenkari J, Kaukoranta P, Raatikainen P, Kiviluoma K, Ohtonen P, Ala-Kokko TI. Metabolic and hemodynamic effects of High-dose Insulin Treatment in Aortic Valve and Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 511-7.
- <sup>46</sup> Rimpiläinen R, Hautala N, Koskenkari JK, Rimpiläinen J, Ohtonen PP, Mutonen P, Surcel H-M, Savolainen E-R, Mörö M, Ala-Kokko TI, Juvonen T. Minimized cardiopulmonary bypass reduces retinal microembolization: A randomized clinical study using fluorescein angiography. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 16-22.
- <sup>47</sup> Ahvenjärvi LK, Laurila JJ, Jartti A, Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Syrjälä HP. Multi-detector computed tomography in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 52(4):547-52.
- <sup>48</sup> Junttila EK, Koskenkari JK, Ohtonen PP, Ala-Kokko TI. Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for cardiac output monitoring is biased by low peripheral resistance in patients with intracranial haemorrhage. *Br J Anaesth* 2011 107(4):581-6.
- <sup>49</sup> Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014 59: 62-70.

- 
- <sup>50</sup> Jansson MM, Ala-Kokko TI, Ohtonen PP, Meriläinen MH, Syrjälä HP, Kyngäs HA. Human patient simulation education in the nursing management of patients requiring mechanical ventilation: a randomized, controlled trial. *Am J Infect Control*. 2014 42:271-6.
- <sup>51</sup> Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, Ohtonen P, Vaarala MH. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*. 2015.
- <sup>52</sup> Hemdan T, Johansson R, Jahnson S, Hellström P, Tasdemir I, Malmström PU; Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. 5-Year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon- $\alpha$ 2b in patients with T1 bladder cancer. *Urol*. 2014 191(5):1244-9.
- <sup>53</sup> Järvinen R, Marttila T, Kaasinen E, Rintala E, Aaltomaa S, Kallio J, Liukkonen T, Puolakka VM, Seppänen M, Tuhkanen K, Vaarala M, Viitanen J, Boström PJ; FinnBladder Group. Long-term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette-Guérin (BCG) or Alternating BCG and Interferon- $\alpha$ 2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder-4 Study. *Eur Urol*. 2015 68(4):611-7.
- <sup>54</sup> Radiofrequency endovenous obliteration versus stripping of the long saphenous vein in the management of primary varicose veins: 3-year outcome of a randomized study. Perälä J, Rautio T, Biancari F, Ohtonen P, Wiik H, Heikkinen T, Juvonen T. *Ann Vasc Surg*. 2005 19(5):669-72.
- <sup>55</sup> Accuracy of hand-held Doppler in planning the operation for primary varicose veins. Rautio T, Perälä J, Biancari F, Wiik H, Ohtonen P, Haukipuro K, Juvonen T. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 24(5):450-5.
- <sup>56</sup> Endovenous obliteration with radiofrequency-resistive heating for greater saphenous vein insufficiency: a feasibility study. Rautio TT, Perälä JM, Wiik HT, Juvonen TS, Haukipuro KA. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 13(6):569-75.
- <sup>57</sup> Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. Rautio T, Ohinmaa A, Perälä J, Ohtonen P, Heikkinen T, Wiik H, Karjalainen P, Haukipuro K, Juvonen T. *J Vasc Surg*. 2002 35(5):958-65.
- <sup>58</sup> Nevala T, Biancari F, Manninen H, Aho PS, Matsi P, Mäkinen K, Roth WD, Ylönen K, Lepäntalo M, Perälä J. Finnish multicenter study on the midterm results of use of the Zenith stent-graft in the treatment of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Interv Radiol* 2008 20:448-454.
- <sup>59</sup> Nevala T, Perälä J, Aho P, Matsi P, Ylönen K, Roth WD, Manninen H, Mäkinen K, Lepäntalo M, Biancari F. Outcome of symptomatic, unruptured abdominal aortic aneurysms after endovascular repair with Zenith stent-graft system. *Scand Cardiovasc J* 2008 42: 178-181.
- <sup>60</sup> Nevala T, Biancari F, Manninen H, Matsi P, Mäkinen K, Ylönen K, Perälä J. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm: effect on type II endoleak and aneurysm shrinkage. *J Vasc Interv Radiol* 2010 21: 181-185.
- <sup>61</sup> Nevala T, Biancari F, Manninen H, Aho PS, Matsi P, Mäkinen K, Roth WD, Ylönen K, Lepäntalo M, Perälä J. Type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: effectiveness of embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 33 (2): 278-284.

- 
- <sup>62</sup> Nevala T, Biancari F, Perälä J, Manninen H, Aho PS, Matsi P, Mäkinen K, Roth WD, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk prediction in patients undergoing elective endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm. *Scand Cardiovasc J* 2010 44(2): 125-128.
- <sup>63</sup> Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001 345:1473-1482.
- <sup>64</sup> Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD, Becker D, Sheldon RS, Bloch Thomsen P-E for the CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk of fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm* 2010 7:229-235.
- <sup>65</sup> Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierts O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006 31;114(18):1955-61.
- <sup>66</sup> Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Mäkikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Abergel L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kelllerth T, Ravkilde J, Aarøe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjögren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. 2011 4;123(1):79-86.
- <sup>67</sup> Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 25;386(9991):360-8.
- <sup>68</sup> Löppönen P, Qian C, Tetri S, Juvela S, Huhtakangas J, Bode MK, Hillbom M. Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2014 121(6):1374-9.
- <sup>69</sup> Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011 42(9):2431-5.
- <sup>70</sup> Nevalainen O, Auvinen A, Ansakorpi H, Artama M, Raitanen J, Isojärvi JIT. Mortality By clinical characteristics in a tertiary care cohort of adult patients with chronic epilepsy. *Epilepsia*, 53(12):e212-e214, 2012.
- <sup>71</sup> Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Isojärvi JIT, Auvinen A. Mortality in patients with epilepsy in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Neurology* 2014 18;83(21):1968-77.
- <sup>72</sup> Majamaa-Voltti KAM, Winqvist S, Remes AM, Tolonen U, Pyhtinen J, Uimonen S, Kärppä M, Sorri M, Peuhkurinen K, Majamaa K: A three-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA. *Neurology* 2006 66: 1470-1475.
- <sup>73</sup> Uusimaa J, Hinttala R, Rantala H, Päivärinta M, Herva R, Røyttä M, Soini H, Moilanen JS, Remes AM, Hassinen IE, Majamaa K. Homozygous W748S mutation in the POLG1 gene in patients with juvenile-onset Alpers syndrome and status epilepticus. *Epilepsia*. 2008 49:1038-1045.

- 
- <sup>74</sup> Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, Nordin A, Arola J, Kälviäinen R, Jutila L, Røyttä M, Hinttala R, Majamaa K, Mäkisalo H, Uusimaa J. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 20(11):1402-12.
- <sup>75</sup> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 23;354(8):809-20.
- <sup>76</sup> Moilanen T, Mustanoja S, Karihtala P, Koivunen J HER2 therapy interruption in patients responding to the treatment in metastatic, HER2+ breast cancer. (Under review)
- <sup>77</sup> Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, et al. Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2000 Jan;49(1):48-58.
- <sup>78</sup> Siljander HT, Veijola R, Reunanen A, Virtanen SM, Akerblom HK, Knip M. Prediction of type 1 diabetes among siblings of affected children and in the general population. *Diabetologia* 2007 50(11):2272-5.
- <sup>79</sup> Siljander HT, Simell S, Hekkala A, Lahde J, Simell T, Vahasalo P, et al. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes* 2009 58(12):2835-42.
- <sup>80</sup> Siljander H, Harkonen T, Hermann R, Simell S, Hekkala A, Salonsaari RT, et al. Role of insulin autoantibody affinity as a predictive marker for type 1 diabetes in young children with HLA-conferred disease susceptibility. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 25(7):615-22.
- <sup>81</sup> Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, Siljander H, Lempainen J, Hermann R, et al. Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes in children with risk-associated class II genotypes. *Diabetes* 2010 59(12):3253-6.
- <sup>82</sup> Knip M, Korhonen S, Kulmala P, Veijola R, Reunanen A, Raitakari OT, et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010 33(6):1206-12.
- <sup>83</sup> Elding LH, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011 34(11):2347-52.
- <sup>84</sup> Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011 128(5):840-7.
- <sup>85</sup> Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, Renko M, Pokka T, Uhari M. Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr* 2010 99(12):1875-8.
- <sup>86</sup> Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2010 25(8):1463-9.
- <sup>87</sup> Hannula A, Venhola M, Perhomaa M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Imaging the urinary tract in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr* 2011 100(12):e253-e259.
- <sup>88</sup> Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 166(12):1117-22.



- 
- <sup>89</sup> Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, Kristo A, Raski R, Pokka T, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ* 2004 28;328(7438):487.
- <sup>90</sup> Kujala T, Alho OP, Luotonen J, Kristo A, Uhari M, Renko M, et al. Tympanostomy with and without adenoidectomy for the prevention of recurrences of acute otitis media: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2012 31(6):565-9.
- <sup>91</sup> Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012 1;54(3):340-6.
- <sup>92</sup> Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001 30;322(7302):1571.
- <sup>93</sup> Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, Niemela M. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. *BMJ* 1996 9;313(7066):1180-4.
- <sup>94</sup> Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics* 1998 102(4 Pt 1):879-84.
- <sup>95</sup> Tapiainen T, Luotonen L, Kontiokari T, Renko M, Uhari M. Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media. *Pediatrics* 2002 109(2):E19.
- <sup>96</sup> Hautalahti O, Renko M, Tapiainen T, Kontiokari T, Pokka T, Uhari M. Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2007 26(5):423-7.
- <sup>97</sup> Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002 31;360(9334):666-70.
- <sup>98</sup> Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormala T, et al. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol* 2003 60(2):80-4.
- <sup>99</sup> Ronkainen J, Autio-Harminen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schonlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003 18(11):1138-42.
- <sup>100</sup> Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006 149(2):241-7.
- <sup>101</sup> Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010 95(11):877-82.
- <sup>102</sup> Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child* 2010 95(11):871-6.
- <sup>103</sup> Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harminen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schonlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 2011 26(12):2159-66.

- 
- <sup>104</sup> Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Outcome of Henoch-Schonlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol* 2012 27(6):933-9.
- <sup>105</sup> Jahnukainen T, Ala-Houhala M, Karikoski R, Kataja J, Saarela V, Nuutinen M. Clinical outcome and occurrence of uveitis in children with idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2011 26(2):291-9.
- <sup>106</sup> Jahnukainen T, Saarela V, Arikoski P, Ylilinen E, Ronnholm K, Ala-Houhala M, et al. Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2013 28(8):1253-60.
- <sup>107</sup> Perasaari J, Saarela V, Nikkila J, Ala-Houhala M, Arikoski P, Kataja J, et al. HLA associations with tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in Finnish pediatric population: a nation-wide study. *Tissue Antigens* 2013 81(6):435-41.
- <sup>108</sup> Saarela V, Nuutinen M, Ala-Houhala M, Arikoski P, Ronnholm K, Jahnukainen T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 2013 120(7):1476-81.
- <sup>109</sup> Jahnukainen T, Ronnholm K, Ala-Houhala M, Nuutinen M. Corticosteroid therapy can be delayed but not omitted in idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2014 29(3):493.
- <sup>110</sup> Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995 Jun;126(6):991-5.
- <sup>111</sup> Harila-Saari AH, Ahonen AK, Vainionpaa LK, Paakko EL, Pyhtinen J, Himanen AS, et al. Brain perfusion after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Nucl Med* 1997 38(1):82-8.
- <sup>112</sup> Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, Seuri RM, Riikonen PV, Paakko EL, et al. High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1498-504.
- <sup>113</sup> Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, Seuri RM, Riikonen PV, Paakko EL, et al. Osteonecrosis in children treated for lymphoma or solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 30(11):798-802.
- <sup>114</sup> Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007 119(2):290-8.
- <sup>115</sup> Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, et al. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 94(6):F402-F406.
- <sup>116</sup> Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006 59(3):478-83.
- <sup>117</sup> Kaukola T, Kallankari H, Tuimala J, Olsen P, Tammela O, Kingsmore SF, et al. Perinatal immunoproteins predict the risk of cerebral palsy in preterm children. *Ann Med* 2013 45(1):57-65.
- <sup>118</sup> Kallankari H, Huusko JM, Kaukola T, Ojaniemi M, Mahlman M, Marttila R, et al. Cerebral Palsy and Polymorphism of the Chemokine CCL18 in Very Preterm Children. *Neonatology* 2015 108(2):124-9.
- <sup>119</sup> Aikio O, Vuopala K, Pokela ML, Hallman M. Diminished inducible nitric oxide synthase expression in fulminant early-onset neonatal pneumonia. *Pediatrics* 2000 105(5):1013-9.

- 
- <sup>120</sup> Pokela ML, Oikkola KT, Koivisto M, Ryhanen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther* 1992 52(4):342-9.
- <sup>121</sup> Pokela ML, Ryhanen PT, Koivisto ME, Oikkola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg* 1992 75(2):252-7.
- <sup>122</sup> Pokela ML. Effect of opioid-induced analgesia on beta-endorphin, cortisol and glucose responses in neonates with cardiorespiratory problems. *Biol Neonate* 1993 64(6):360-7.
- <sup>123</sup> Pokela ML, Oikkola KT, Seppala T, Koivisto M. Age-related morphine kinetics in infants. *Dev Pharmacol Ther* 1993 20(1-2):26-34.
- <sup>124</sup> Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994 93(3):379-83.
- <sup>125</sup> Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* 1994 83(2):151-6.
- <sup>126</sup> Harma A, Aikio O, Hallman M, Saarela T. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2015 Aug 28.
- <sup>127</sup> Aikio O, Harkin P, Saarela T, Hallman M. Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 27(12):1252-6.
- <sup>128</sup> Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol* 2012 47(1):76-83.
- <sup>129</sup> Alander M, Peltoniemi O, Saarela T, Anttila E, Pokka T, Kontiokari T. Current trends in paediatric and neonatal ventilatory care -- a nationwide survey. *Acta Paediatr* 2013 102(2):123-8.
- <sup>130</sup> Kallio M, Peltoniemi O, Anttila E, Jounio U, Pokka T, Kontiokari T. Electrical activity of the diaphragm during neurally adjusted ventilatory assist in pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* 2015 50(9):925-31.
- <sup>131</sup> Kallio M, Peltoniemi O, Anttila E, Pokka T, Kontiokari T. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in pediatric intensive care--a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015 50(1):55-62.
- <sup>132</sup> Backstrom M, Tynjala P, Ylijoki H, Aalto K, Karki J, Pohjankoski H, et al. Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2015 Oct 7.
- <sup>133</sup> Pohjanen VM, Kokkonen TS, Arvonen M, Augustin MA, Patankar M, Turunen S, et al. Decreased expression of protease inhibitor 9, a granzyme B inhibitor, in celiac disease: a potential mechanism in enterocyte destruction and villous atrophy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013 26(4):897-905.
- <sup>134</sup> Arvonen M, Vahasalo P, Turunen S, Salo HM, Maki M, Laurila K, et al. Altered expression of intestinal human leucocyte antigen D-related and immune signalling molecules in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol* 2012 170(3):266-73.

- 
- <sup>135</sup> Kjørtrød SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellembakken J, Thurin-Kjellberg A, Haapaniemikouru K, Morin-Papunen L, Humaidan P, Sunde A, von Düring V. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod.* 2011 26(8):2045-53.
- <sup>136</sup> Puurunen J, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Savolainen MJ, Bloigu R, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Statin Therapy Worsens Insulin Sensitivity in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 98(12):4798-807.
- <sup>137</sup> Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Bloigu R, Puukka K, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 97(5):1492-500
- <sup>138</sup> Piltonen T, Puurunen J, Hedberg P, Ruokonen A, Mutt SJ, Herzig KH, Nissinen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Hum Reprod.* 2012 27(10):3046-56.
- <sup>139</sup> Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril.* 2013 99(5):1305-10.
- <sup>140</sup> Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 29;365(26):2484-96.
- <sup>141</sup> Karihtala P, Mäenpää J, Turpeenniemi-Hujanen T, Puistola U. Front-line bevacizumab in serous epithelial ovarian cancer: biomarker analysis of the FINAVAST trial. *Anticancer Res.* 2010 30(3):1001-6.
- <sup>142</sup> Mäenpää JU, Grénman SE, Jalkanen JT, Kuoppala TA, Leminen AO, Puistola US, Vuolo-Merilä PM, Yliskoski MH. Sequential gemcitabine-carboplatin followed by paclitaxel-carboplatin in the first-line treatment of advanced ovarian cancer: A phase II study. *Gynecol Oncol.* 2006 101(1):114-9.
- <sup>143</sup> Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, Parö G. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol.* 2002 41(5):418-24.
- <sup>144</sup> Jantunen E, Puistola U. [Amifostine as a supporting treatment during cancer therapy]. *Duodecim.* 1999 115(11):1223-7. Review. Finnish.
- <sup>145</sup> Tropé C, Hogberg T, Kaern J, Bertelsen K, Bjorkholm E, Boman K, Himmelmann A, Horvath G, Jacobsen A, Kuoppala T, Vartianen J, Lund B, Onsrud M, Puistola U, Salmi T, Scheistron M, Sandvei R, Simonsen E, Sorbe B, Tholander B, Westberg R. Long-term results from a phase II study of single agent paclitaxel (Taxol) in previously platinum treated patients with advanced ovarian cancer: the Nordic experience. *Ann Oncol.* 1998 9(12):1301-7.
- <sup>146</sup> Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, Kuoppala T, Komulainen M, Puistola U, Hurme S, Hiekkanen H, Mäkinen J, Grénman S. The effect of hospital operative volume, residual tumor and first-

---

line chemotherapy on survival of ovarian cancer - a prospective nation-wide study in Finland. *Gynecol Oncol.* 2009 115(2):199-203.

<sup>147</sup> Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipilä P. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008 110(2):190-5.

<sup>148</sup> Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, Komulainen M, Puistola U, Sankila R, Mäkinen J, Grénman S. Surgical staging, treatment, and follow-up of borderline tumors in different hospital categories: a prospective nationwide survey in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 86(5):610-4.

<sup>149</sup> Grénman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Mäenpää J, Kuronen A, Leminen A, Puistola U, Vuolo-Merilä P, Salmi T, Vuento M, Yliskoski M, Itälä M, Helenius H, Joensuu H, Lehtovirta P. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *Eur J Cancer.* 2006 42(14):2196-9.

<sup>150</sup> Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, Penttinen J, Puistola U, Pukkala E, Sankila R, Mäkinen J, Grénman S. Surgical treatment of ovarian cancer in different hospital categories--a prospective nation-wide study in Finland. *Eur J Cancer.* 2006 42(3):388-95.

<sup>151</sup> Ijäs H, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011 118(7):880-5.

<sup>152</sup> Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, Leigh I, Gorman P, Lamlum H, Rahman S, Roylance RR, Olpin S, Bevan S, Barker K, Hearle N, Houlston RS, Kiuru M, Lehtonen R, Karhu A, Vilkkii S, Laiho P, Eklund C, Vierimaa O, Aittomäki K, Hietala M, Sistonen P, Paetau A, Salovaara R, Herva R, Launonen V, Aaltonen LA; Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002 30:406-10.

<sup>153</sup> Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, Lee A, Subramanian D, De Leeneer K, Fostira F, Tomiak E, Neuhausen SL, Teo ZL, Khan S, Aittomäki K, Moilanen JS, Turnbull C, Seal S, Mannermaa A, Kallioniemi A, Lindeman GJ, Buys SS, Andrulis IL, Radice P, Tondini C, Manoukian S, Toland AE, Miron P, Weitzel JN, Domchek SM, Poppe B, Claes KB, Yannoukakos D, Concannon P, Bernstein JL, James PA, Easton DF, Goldgar DE, Hopper JL, Rahman N, Peterlongo P, Nevanlinna H, King MC, Couch FJ, Southey MC, Winqvist R, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014 371:497-506.

<sup>154</sup> Haanpää M, Pylkäs K, Moilanen JS, Winqvist R. Evaluation of the need for routine clinical testing of PALB2 c.1592delT mutation in BRCA negative Northern Finnish breast cancer families. *BMC Med Genet* 2013 14:82.

<sup>155</sup> Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, Schwartzentruber J, Kircher M, Majewski J, Dymant DA, Innes AM, Boycott KM, Moreau LA, Moilanen JS, Greenberg RA. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov* 2015 5:135-142.

<sup>156</sup> Mankinen K<sup>1</sup>, Jalovaara P, Paakki JJ, Harila M, Rytty S, Tervonen O, Nikkinen J, Starck T, Remes J, Rantala H, Kiviniemi V. Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 100(1-2):168-78.

<sup>157</sup> Paakki JJ, Rahko J, Long X, Moilanen I, Tervonen O, Nikkinen J, Starck T, Remes J, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Mattila ML, Zang Y, Kiviniemi V. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010 19:1321:169-79.

- 
- <sup>158</sup> Rahko JS, Paakki JJ, Starck TH, Nikkinen J, Pauls DL, Kätsyri JV, Jansson-Verkasalo EM, Carter AS, Hurtig TM, Mattila ML, Jussila KK, Remes JJ, Kuusikko-Gauffin SA, Sams ME, Bölte S, Ebeling HE, Moilanen IK, Tervonen O, Kiviniemi V. Valence scaling of dynamic facial expressions is altered in high-functioning subjects with autism spectrum disorders: an fMRI study. *J Autism Dev Disord*. 2012 42(6):1011-24.
- <sup>159</sup> Rahko JS, Vuontela VA, Carlson S, Nikkinen J, Hurtig TM, Kuusikko-Gauffin S, Mattila ML, Jussila KK, Remes JJ, Jansson-Verkasalo EM, Aronen ET, Pauls DL, Ebeling HE, Tervonen O, Moilanen IK, Kiviniemi VJ. Attention and Working Memory in Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Functional MRI Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015 Sep 1.
- <sup>160</sup> Starck T, Nikkinen J, Rahko J, Remes J, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Mattila ML, Jansson-Verkasalo E, Pauls DL, Ebeling H, Moilanen I, Tervonen O, Kiviniemi VJ. Resting state fMRI reveals a default mode dissociation between retrosplenial and medial prefrontal subnetworks in ASD despite motion scrubbing. *Front Hum Neurosci*. 2013 22;7:802.
- <sup>161</sup> Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, Kantola J, Starck T, Haapea M, Tuominen J, Tervonen O, Kiviniemi V. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2009 27(6):733-40.
- <sup>162</sup> Kiviniemi V<sup>1</sup>, Kantola JH, Jauhiainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage*. 2003 19(2 Pt 1):253-60.
- <sup>163</sup> Nieminen MT, Nissi MJ, Mattila L, Kiviranta I. Evaluation of chondral repair using quantitative MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012 36:1287-99.
- <sup>164</sup> Manninen AL, Isokangas JM, Karttunen A, Siniluoto T, Nieminen MT. A Comparison of Radiation Exposure between Diagnostic CTA and DSA Examinations of Cerebral and Cervicocerebral Vessels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 33(11):2038-42.
- <sup>165</sup> Manninen A-L, Ojala K, Nieminen MT, Perälä J. Fetal Radiation Dose in Prophylactic Uterine Arterial Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014 37:942-8.
- <sup>166</sup> Kallio-Pulkkinen S, Huuononen S, Haapea M, Liukkonen E, Sipola A, Tervonen O, Nieminen MT. Effect of display type, DICOM calibration and room illuminance in bitewing radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2015 1:20150129.
- <sup>167</sup> Kallio-Pulkkinen S, Haapea M, Liukkonen E, Huuononen S, Tervonen O, Nieminen MT. Comparison between DICOM-calibrated and uncalibrated consumer grade and 6-MP displays under different lighting conditions in panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2015 44(5):20140365.
- <sup>168</sup> Kallio-Pulkkinen S, Haapea M, Liukkonen E, Huuononen S, Tervonen O, Nieminen MT. Comparison of consumer grade, tablet and 6MP-displays: observer performance in detection of anatomical and pathological structures in panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 118(1):135-41.
- <sup>169</sup> Oikarinen H, Meriläinen S, Nieminen M, Tervonen O. Nuoret potilaat altistetaan tarpeettomasti säteilylle TT-tutkimuksissa. *Suom Lääkäril* 2007 62:1931-5.
- <sup>170</sup> Oikarinen H, Meriläinen S, Pääkkö E, Karttunen A, Nieminen MT, Tervonen O. Unjustified CT examinations in young patients. *Eur Radiol* 2009 19:1161-1165.
- <sup>171</sup> Tahvonen P, Oikarinen H, Paakko E, Karttunen A, Blanco Sequeiros R, Tervonen O. Justification of CT examinations in young adults and children can be improved by education, guideline implementation and increased MRI capacity. *Br J Radiol* 2013 86:20130337.

- 
- <sup>172</sup> Ukkola L, Oikarinen H, Henner A, Honkanen H, Haapea M, Tervonen O. Information about radiation dose and risks in connection with radiological examinations: what patients would like to know. *Eur Radiol* 2015 DOI 10.1007/s00330-015-3838-5.
- <sup>173</sup> Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, Miettunen J, Tanskanen P, Wahlberg KE, Koskinen J, Lauronen E, Isohanni M. Predictors of schizophrenia - a review, *British Medical Bulletin*. 2005 73: 1-15.
- <sup>174</sup> Moilanen M, Veijola J, Läksy K, Mäkiyrö T, Miettunen J, Kantojärvi L, Kokkonen P, Karvonen J, Herva A, Joukamaa M, Järvelin M-R, Moring J, Jones P, Isohanni M. Reasons for the diagnostic discordance between clinicians and researchers in schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2003 38:305-310.
- <sup>175</sup> Mäki P, Riekkö T, Miettunen J, Isohanni M, Jones PB, Murray GK, Veijola J. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the Northern Finland 1966 Birth Cohort - relationship to family history of psychosis. *Am J Psychiatry*. 2010 167(1):70-7.
- <sup>176</sup> Keskinen E, Miettunen J, Koivumaa-Honkanen H, Mäki P, Isohanni M, Jääskeläinen E. Interaction between parental psychosis and risk factors during pregnancy and birth for schizophrenia - The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Schizophr Res*. 2013 145(1-3):56-62.
- <sup>177</sup> Keskinen E, Marttila A, Marttila R, Jones PB, Murray GK, Moilanen K, Koivumaa-Honkanen H, Mäki P, Isohanni M, Jääskeläinen E, Miettunen J. Interaction between parental psychosis and early motor development and the risk of Schizophrenia in a general population birth cohort. *Eur Psychiatry*, 2015 30: 719-727.
- <sup>179</sup> Moilanen J, Huhtaniska S, Haapea M, Jääskeläinen E, Veijola J, Isohanni M, Koponen H, Miettunen J. Brain morphometry of individuals with schizophrenia with and without antipsychotic medication - The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Eur Psychiatry*. 2015 30:598-605.
- <sup>180</sup> Kobayashi H, Isohanni M, Jääskeläinen E, Miettunen J, Veijola J, Haapea M, Järvelin MR, Jones PB, Murray GK. Linking the Developmental and Degenerative Theories of Schizophrenia: Association Between Infant Development and Adult Cognitive Decline. *Schizophr Bull*, 2014 40:1319-27
- <sup>181</sup> Penttilä M, Jääskeläinen E, Haapea M, Tanskanen P, Veijola J, Ridler K, Murray GK, Barnes A, Jones PB, Isohanni M, Koponen H, Miettunen J. Association between duration of untreated psychosis and brain morphology in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort., *Schizophrenia Research*, 2010 12: 145-52
- <sup>182</sup> Moilanen J, Haapea M, Miettunen J, Jääskeläinen E, Veijola J, Isohanni M, Koponen H. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication - a ten-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *European Psychiatry*, 2013 28(1):53-8.
- <sup>183</sup> Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, Haapea M, Huhtaniska S, Alaräsänen A, Mäki P, Kiviniemi V, Nikkinen J, Starck T, Remes JJ, Tanskanen P, Tervonen O, Wink AM, Kehagia A, Suckling J, Kobayashi H, Barnett JH, Barnes A, Koponen HJ, Jones PB, Isohanni M, Murray GK. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One*. 2014 18:9(7):e101689.
- <sup>184</sup> Guo JY, Huhtaniska S, Miettunen J, Jääskeläinen E, Kiviniemi V, Nikkinen J, Moilanen J, Haapea M, Mäki P, Jones PB, Veijola J, Isohanni M, Murray GK. Longitudinal regional brain volume loss in schizophrenia: Relationship to antipsychotic medication and change in social function. *Schizophr Res*. 2015 168(1-2):297-304.

- 
- <sup>185</sup> Mäki P, Koskela S, Murray GK, Nordström T, Miettunen J, Jääskeläinen E, Veijola JM. Difficulty in Making Contact with Others and Social Withdrawal as Early Signs of Psychosis in Adolescents - the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Eur Psychiatry*. 2014 29(6):345-51.
- <sup>186</sup> Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Mikkala S, Koivukangas J, Nordström T, Moilanen I, Barnett JH, Jones PB, Murray GK, Veijola J. Cerebellar activation in young people with familial risk for psychosis - the Oulu Brain and Mind Study. Accepted to *Sch Res* 06 Oct 2015.
- <sup>187</sup> Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Mikkala S, Koivukangas J, Nordström T, Parkkisenniemi J, Moilanen I, Barnett JH, Jones PB, Murray GK, Veijola J. Central executive network in young people with familial risk for psychosis - the Oulu Brain and Mind Study. *Schizophr Res*. 2015 161(2-3): 177-183.
- <sup>188</sup> Pulkkinen J, Nikkinen J, Kiviniemi V, Mäki P, Miettunen J, Koivukangas J, Mikkala S, Nordström T, Barnett JH, Jones PB, Moilanen I, Murray GK, Veijola J. Functional Mapping of Dynamic Happy and Fearful Facial Expressions in Young Adults with Familial Risk for Psychosis - Oulu Brain and Mind Study. *Schizophr Res* 2015 164(1-3):242-9.
- <sup>189</sup> Mikkala S, Ilonen T, Nordström T, Miettunen J, Loukkola J, Barnett, JH, Murray GK, Jääskeläinen, E, Mäki P, Taanila A, Moilanen I, Jones PB, Heinimaa M, Veijola J. Different vulnerability indicators for psychosis and their neuropsychological characteristics in the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Apr;33(4):385-94.
- <sup>190</sup> Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Jääskeläinen E, Mikkala S, Koivukangas J, Taanila A, Moilanen I, Heinimaa M, Jones PB, Murray GK, Veijola J. Default mode network in young people with familial risk for psychosis - the Oulu Brain and Mind Study. *Schizophr Res*. 2013 143(2-3):239-45.
- <sup>191</sup> Koivukangas J, Björnholm L, Tervonen O, Miettunen J, Nordström T, Kiviniemi V, Mäki P, Jääskeläinen E, Mikkala S, Moilanen I, Barnett JH, Jones PB, Nikkinen J, Veijola J. White matter structure in young adults with familial risk for psychosis - The Oulu Brain and Mind Study. *Psychiatry Res*. 2015 233:388-93.
- <sup>192</sup> Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci, *Nature*, 2014 511:421-7.
- <sup>193</sup> Leppänen V, Hakko H, Sintonen H, Lindeman S. Comparing Effectiveness of Treatments for Borderline Personality Disorder in Communal Mental Health Care: The Oulu BPD Study. *Community Ment Health J*. 2015 Apr 1.
- <sup>194</sup> Puttonen Mikko. Tiede 11/2012.
- <sup>195</sup> Mattila ML, Jussila K, Linna SL, Kielinen M, Bloigu R, Kuusikko-Gauffin S, Joskitt L, Ebeling H, Hurtig T, Moilanen I. Validation of the Finnish Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) for clinical settings and total population screening. *J Autism Dev Disord*. 2012 42(10):2162-80.
- <sup>196</sup> Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, Joseph RM, Moilanen I. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 50(6):583-592.
- <sup>197</sup> Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Kielinen M, Linna SL, Ebeling H, Bloigu R, Joskitt L, Pauls DL, Moilanen I. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study. *J Autism Dev Disord*. 2010 40(9):1080-93.



- 
- <sup>198</sup> Mattila ML, Jussila K, Kuusikko S, Kielinen M, Linna SL, Ebeling H, Bloigu R, Joskitt L, Pauls D, Moilanen I. When does the Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) predict autism spectrum disorders in primary school-aged children? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009 18(8):499-509.
- <sup>199</sup> Kuusikko-Gauffin S, Pollock-Wurman R, Mattila ML, Jussila K, Ebeling H, Pauls D, Moilanen I. Social anxiety in parents of high-functioning children with autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2013 43(3):521-9.
- <sup>200</sup> Kuusikko S, Pollock-Wurman R, Ebeling H, Hurtig T, Joskitt L, Mattila ML, Jussila K, Moilanen I. Psychometric evaluation of social phobia and anxiety inventory for children (SPAI-C) and social anxiety scale for children-revised (SASC-R). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009 18(2):116-24.
- <sup>201</sup> Loukusa S, Mäkinen L, Kuusikko-Gauffin S, Ebeling H, Moilanen I. Theory of mind and emotion recognition skills in children with specific language impairment, autism spectrum disorder and typical development: group differences and connection to knowledge of grammatical morphology, word-finding abilities and verbal working memory. *Int J Lang Commun Disord*. 2014 49(4):498-507.
- <sup>202</sup> Roman-Urrestarazu A, Lindholm P, Moilanen I, Kiviniemi V, Miettunen J, Jääskeläinen E, Mäki P, Hurtig T, Ebeling H, Barnett JH, Nikkinen J, Suckling J, Jones PB, Veijola J, Murray GK. Brain structural deficits and working memory fMRI dysfunction in young adults who were diagnosed with ADHD in adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Aug 26.
- <sup>203</sup> Nordström T, Hurtig T, Rodriguez A, Savolainen J, Rautio A, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H. Different Risk Factors Between Disruptive Behavior Disorders and ADHD in Northern Finland Birth Cohort 1986. *J Atten Disord*. 2014 Jul 7.
- <sup>204</sup> Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, Hurtig T, Jarvelin MR, Rodriguez A. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 53(4):425-36.
- <sup>205</sup> Nordström T, Hurtig T, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H. Disruptive behaviour disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder is a risk of psychiatric hospitalization. *Acta Paediatr*. 2013 102(11):1100-3.
- <sup>207</sup> Hurtig T, Ebeling H, Jokelainen J, Koivumaa-Honkanen H, Taanila A. The Association Between Hospital-Treated Injuries and ADHD Symptoms in Childhood and Adolescence: A Follow-Up Study in the Northern Finland Birth Cohort 1986. *J Atten Disord*. 2013 May 10.
- <sup>208</sup> Nordström T, Ebeling H, Hurtig T, Rodriguez A, Savolainen J, Moilanen I, Taanila A. Comorbidity of disruptive behavioral disorders and attention-deficit hyperactivity disorder--indicator of severity in problematic behavior? *Nord J Psychiatry*. 2013 67(4):240-8.
- <sup>209</sup> Rynnänen T, Alen M, Koivumaa-Honkanen H, Joskitt L, Ebeling H. Implementation and outcome of child psychotherapy compared with other psychiatric treatments in a naturalistic clinical setting. *Nord J Psychiatry*. 2015 69(3):179-87.
- <sup>210</sup> Onnela AM, Vuokila-Oikkonen P, Hurtig T, Ebeling H. Mental health promotion in comprehensive schools. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014 21(7):618-27.
- <sup>211</sup> Alakortes J, Fyrstén J, Carter AS, Moilanen IK, Ebeling HE. Finnish mothers' and fathers' reports of their boys and girls by using the Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA). *Infant Behav Dev*. 2015 39:136-47.
- <sup>212</sup> Kiviniemi AA, Wasz-Höckert O, Seitamo LK, Joskitt LO, Heikkinen HP, Moilanen IK, Ebeling HE. The association between parental images and satisfaction in intimate relationships in a Northern Finland sample. *Int J Circumpolar Health*. 2011 70(2):215-27.

<sup>213</sup>Falkenbach Petra. Kartoitus poisvalikoinnista ja tehtäväsiirroista potilaalle itselleen. PPSHP 2015.

Kuvat: OYS valokuvaus



---

ppshp.fi

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri/  
Yhtymähallinto  
PL 10, 90029 OYS

Puhelin 08 315 2011  
Faksi 08 315 4499

### Toimituskunta

hallintoylihoitaja Pirjo Kejonen, puheenjohtaja  
vs. johtajaylilääkäri Juha Korpelainen  
kehitysjohtaja Pasi Parkkila  
professori Helvi Kyngäs  
tutkimuspalvelupäällikkö Minna Mäkinieniemi  
tutkimuskoordinaattori Jaana Hyytinen, sihteeri

Tilaukset [www.ppsHP.fi](http://www.ppsHP.fi)

ISBN 978-952-5238-77-8 (PDF)  
ISSN 2343-080X