

Kliinisen tutkimuksen merkitys

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



Minna Mäkineniemi, tutkimuspalvelupäällikkö, FT
Aino-Liisa Oukka, johtajaylilääkäri, dosentti

Sisällysluettelo

TIIVISTELMÄ.....	3
1. JOHDANTO.....	4
2. OPERATIIVISET ERIKOISALAT	6
2.1. GASTROKIRURGIA.....	6
2.2. LASTEN KIRURGIA	6
2.3. NEUROKIRURGIA.....	6
2.4. ORTOPEDIA.....	7
2.5. SILMÄTAUDIT.....	8
2.6. TEHOHOITO	9
2.7. UROLOGIA	10
2.8. VERISUONIKIRURGIA.....	10
3. KONSERVATIIVISET ERIKOISALAT	11
3.1. ENDOKRINOLOGIA	11
3.2. GASTROENTEROLOGIA.....	11
3.3. KARDIOLOGIA	11
3.4. KEUHKOSAIRAUDET	13
3.5. NEUROLOGIA	13
3.6. ONKOLOGIA	13
3.7. SISÄTAUDIT.....	15
4. LASTENTAUDIT, NAISTENTAUDIT JA GENETIIKKA	16
4.1. ENDOKRINOLOGIA	16
4.2. INFEKTIOTAUDIT.....	16
4.3. MUNUAISTAUDIT.....	17
4.4. NEUROLOGIA	17
4.5. SYÖPÄTAUDIT	17
4.6. LASTEN JA VASTASYNTYNEIDEN TEHOHOITO	17
4.7. REUMATAUDIT	18
4.8. GYNEKOLOGINEN ENDOKRINOLOGIA.....	18
4.9. GYNEKOLOGINEN ONKOLOGIA.....	19
5.0. LISÄÄNTYMISLÄÄKETIEDE.....	19
5.1. OBSTETRIKKA.....	19

5.2. PERINNÖLLISYYSLÄÄKETIEDE.....	20
5. RADIOLOGIA	21
5.1. NEURORADIOLOGIA.....	21
5.2. MUSKULOSKELETAALIRADIOLOGIA	22
5.3. DOSIMETRIA	23
5.4. NÄYTTÖTEKNOLOGIA	23
5.5. SÄTEILYSUOJELU	23
6. PSYKIATRIA	24
6.1. LASTENPSYKIATRIA.....	25
7. TUTKIMUKSEN NYKYTILA PPSHP:ssä	27
8. JOHTOPÄÄTÖKSET	29
9. VIITTEET	34

TIIVISTELMÄ

Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehtiin laaja selvitys klinisen tutkimuksen vaikuttavuudesta. Selvityksessä esitellään erikoisaloittain viime vuosien tutkimustuloksia ja käynnissä olevia kliinisiä tutkimuksia, jotka ovat vaikuttaneet potilaiden saamaan hoitoon ja hoitokäytäntöihin. Selvityksessä käy ilmi, että Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdään paljon laadukasta kliinistä tutkimusta ja huomattava osa tutkimustuloksista pystytään viemään käytännön kliniseen toimintaan siten, että käyttöön on saatu aiempaa tehokkaampia ja turvallisempia menetelmiä diagnoosien tekemiseen ja potilaiden hoitamiseen. Hoitokäytäntöjen muutokseen liittyy myös usein hoidollista tai ennusteellista hyötyä tuottamattomien toimien karsimista eli poisvalikointia, joiden kautta hoidosta aiheutuvat kustannukset vähentyvät.



1. JOHDANTO

Yliopistollisen sairaalan lakisääteisenä 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 yliopistotasaisen 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 myös asettavat eettisille toimikunnille velvoitteita koskien biologisten näytteiden ja tietojen tutkimuskäyttöä.

Suomessa tehtävä kliininen lääketieteellinen tutkimus on kansainvälisesti arvioituna 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 hiljattain selvityksen tutkimustyön vaikutuksesta potilaiden hoitoon¹. Sen mukaan kliinisen tutkimustyön vaikuttavuus oli huomattava ja välitettiin 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 suomalaisen 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 TEM, STM ja OKM valmistelivat yhteistyössä Terveysalan tutkimus- ja kasvustrategian, jonka täytäntöönpanoa arvioidaan joka kolmas vuosi. Strategia sisältää keskeiset toimenpidesuosituksen tutkimus- ja innovaatiotoiminnan systemaattiseksi kehittämiseksi sekä terveysalan investointien lisäämiseksi ja alan talouskasvun aikaansaamiseksi. Strategian keskiössä ovat yliopistollisten sairaaloiden ja niiden ympärille syntyneiden osaamiskeskittymien 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 % 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 % vuodesta 2002. Eduskunnan valtiovarainvaliokunta totesi 2015 vuoden talousarvioesitystä käsitellessään, että rahoituksen vähenemisen myötä kliinisen lääketieteen tutkimuksen

taso on jo alkanut hiipua ja lisäsäästöt uhkaavat vakavasti terveydenhuolto-järjestelmämme kykyä uudistaa ja kehittää potilaiden saamia hoitoja.

Vuonna 2010 säädetty terveydenhuoltolaki toi muutoksia yliopistotasoisien terveyden tutkimuksen rahoitukseen. Terveydenhuoltolain mukaan valtion tutkimusrahoitus jaetaan hakemusten perusteella tutkimushankkeille eikä tutkimuksen infrastruktuurikustannuksia voi kattaa valtion rahoituksella kuten aiemman lainsäädännön aikana. Sosiaali- ja terveysministeriön ohjaus on myös lisääntynyt ja STM 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 saamaa 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 suora vaikutusta potilaan hoitoon.

2. OPERATIIVISET ERIKOISALAT

2.1. GASTROKIRURGIA

Avanneaukkoon kehittyvät tyrät ovat varsin tavallisia avanneleikatuilla potilailla. Olemme tutkineet tyräverkon merkitystä tyrien ennaltaehkäisyssä² ja samalla pyrimme löytämään tähystyskirurgiaan parhaan mahdollisen tekniikan tyrien ehkäisemiseksi. Laparoskooppisiin haavaty- räleikkauksiin todettiin liittyvän vakavia komplikaatioita, joten gastrokirurgialla käynnistettiin tutkimussarjoja selvittämään, miten ongelmia voitaisiin välttää. Aiheesta on jo julkaistu³ 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 maailman laajuisesti, koska sen tulos saattaa muuttaa radikaalisti komplisoitumattoman umpilisäkkeen tulehduksen hoitolinjoja. Kustannus-analyysi on myös tekeillä. APPAC-tutkimuksesta on tulossa useita julkaisuja⁴ 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 tekni- koiden nähden. Gastroenterologian tutkimusryhmässä on tutkittu robottivusteista rectopexiaa eli peräsuolen ripustusleikkausta RCT asetelmassa. ROLARR-tutkimuksessa verrattiin robotti- ja laparoskooppista kirurgiaa peräsuolisyövän hoidossa ja siinä todettiin robotti-kirurgiasta olevan etua tietyille valikoiduille potilasryhmille⁵.

Gastrokirurgialla on myös tehty ensimmäinen kattava tutkimus potilassarjalla ruokatorven spontaanin puhkeamisen hoidosta. Tutkimuksessa osoitettiin ruokatorven stenttauksen olevan hyvä hoitovaihtoehto ruokatorven spontaanin perforaation hoidossa⁶. Perinteisesti tämä vaiva on hoidettu ruokatorven poistolla tai muilla suurilla avoleikkauksilla.

2.2. LASTEN KIRURGIA

Lasten kranio-faciaali keskuksessa tehdään vaativia kirurgisia toimenpiteitä synnynnäisten poikkeavuuksien hoitamiseksi ja potilaita lähetetään toimenpiteisiin useista sairaaloista Suo- mesta. Leikkausmenetelmien kehittäjänä OYS on ollut edelläkävijä^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} ja keskuksessa on mm. kehitetty ja otettu käyttöön uusi leikkausinstrumentti lasten kallon epämuodos- tumaleikkauksiin (distraktio-kranioplastia)¹⁵. Tutkimusyksikössä on myös arvioitu "frontal cranial modeling" leikkausmenetelmän tuloksia ja menetelmä on todettu turvalliseksi ja toimivak- si¹⁶.

2.3. NEUROKIRURGIA

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

Aivovammatutkimuksessa merkittävin viimeaikainen tutkimus on laajalti julkisuudessaakin¹⁷ noteerattu päänsä loukanneiden potilaiden 15 vuotta kestänyt seurantatutkimus¹⁸. Lievästi päänsä loukanneilla oli seitsemänkertainen kuoleman riski ja 13 vuotta lyhyempi elinikä vertai- luväestöön nähden alkoholin käyttöön liittyvien kuolemansyiden takia. Tutkimustuloksen takia tämä riskiryhmä tunnustetaan aikaisempaa paremmin ja valistus voidaan kohdistaa suurentu-

neen 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 kuolleisuutta¹⁹.

2.4. ORTOPEDIA

Ortopedialla tehdään paljon tutkimusta, joka on varmasti vaikuttanut maailmanlaajuisesti esim. 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 hoitokäytäntöksi otettiin tutkimusnäytön perusteella varhaismobilisaatio ja aikaistettu varaaminen kipsilastalla^{20, 21}. Vuosina 2004-2009 osoitettiin, että pelkällä vamman ompelulla saadaan yhtä hyvä tulos kuin augmentoiden faskialäpällä^{22, 23}. Nykyään äkillinen akillesjänteen repeämä hoidetaan yhä

useammin konservatiivisesti ilman leikkausta. Vaikka akillesjänteen repeämän esiintyvyys on noussut²⁴, niin leikkauksia tehdään enää noin 10 vuosittain eli noin 40 vähemmän kuin aiemmin. Pohjelijahasvoima jää konservatiivisesti hoidetuilla kuitenkin keskimäärin 10-20 % heikommaksi. On osoitettu, että ellei pohjelijahasvoima ei-leikattuihin verrattuna palaudu 1 vuoden kuluessa, se ei muutu 14 vuoden seurannassakaan^{25, 26}.

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 diagnostiikkaa^{27, 28} ja hoitokäytäntöjä sekä Suomessa että todennäköisesti myös maailmanlaajuisesti, etenkin ns. syndesmoosi-vammojen osalta^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35}.

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^{36, 37}. Alustavien tutkimustulosten mukaan leikkausmäärät tulevat tulevaisuudessa vähenemään entisestään, arviolta noin 30 % nykyisestä ja myös konservatiivinen hoito tulee lyhentymään ja keventymään. Polikliinisiä seurantakäyntejä voidaan vähentää ja todennäköisesti jatkossa lopettaa ainakin ns. vakaisiin nilkkamurtumiin liittyen³⁰.

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 silmälääkäreille että perusterveydenhuoltoon, jotta hoito voitaisiin kohdentaa mahdollisimman osuvasti³⁸.

Sairaanhoitopiirin alueella liikkuva silmätutkimusyksikkö vie diabeetikoiden retinopatiaseulonnan silmänpohjakuvien 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^{39, 40}.

Kaihileikkaus laskee silmänpainetta, joten kohonnut silmänpaine on nykyisin kaihileikkauksen indikaatio. Varsinaiseen silmänpaineleikkaukseen ei ehkä tarvitse mennä ollenkaan. Kaihileikkauksen vaikutus on pitkäaikainen eikä prospektiivisessä tutkimuksessamme neljän vuoden seurannan aikana osoittanut hiipumisen merkkejä, joten tutkimustulos on kannustanut käyttämään kaihileikkausta silmänpaineen hoitona soveltuvilla potilailla⁴¹.

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 ⁴².

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) ⁴³. 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 ⁴⁴. 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 jälkeistä iskemia-reperfuusiovauriolta lumehoitoon verrattuna ⁴⁵. Korkea-annos insuliinihoito on nykyisellään käytössä oleva hoitomuoto kombinoiduissa läppä-sepelvaltimoleikkauksissa, jossa on suuri riski sydänlihaskvaurioon.

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

Diagnostisten menetelmien arviointeja

Kriittisesti sairailta potilailla vartalon tietokonekerroskuvaus johti potilaan hoidon muuttumiseen 61 %:ssa tapauksista ⁴⁷. 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 haittatapahtumia.

Aivoverenvuotopotilaiden sydämen toiminnan seurantamenetelmiä arvioivassa tutkimuksessa ⁴⁸ 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 verisuuren muutoksia. Uutta monitorointimenetelmää ei näin ollen voida käyttää tämän potilasryhmän valvontaan.

Erilaisia keuhkokuumeen virusdiagnostiikan menetelmiä vertailevassa tutkimuksessa ⁴⁹ osoitettiin, että riittävä virusetiologian diagnostiikka edellyttää arvioiduista menetelmistä kajoavaa näytteen ottotekniikka ja vaativaa multiplex PCR-tekniikkaa. Kajoavammalla näytteenottotekniikalla saadaan aiheuttaja selvälle 92 %:ssa tapauksista. Virusetiologian diagnostiikalla on merkitystä potilaiden erityistarpeen sekä lääkehoidon suunnittelussa.

Koulutusmenetelmien arviointia

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimusasetelmassa todettiin, että simulaatiokoulutuksella voitiin merkittävästi parantaa tehohoitajien taitoja hengityslaittehoitossa olevan potilaan keuh-

kokuumeen estämisessä verrattuna tavanomaisen perehdytyksen saaneisiin hoitajiin⁵⁰. Paremmat hoitotulokset kontrolliryhmään verrattuna säilyivät kuuden kuukauden seuranta-ajan. Koulustoiminnalla 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 eturauhassyöpäepäilyn vuoksi ennen kuin eturauhasen koepalat on kertaalleen otettu ja jos niissä ei syöpää todeta⁵¹.

Virtsarakkosityöpä on miesten kolmanneksi yleisin syöpä. Suomalaisissa ja pohjoismaisissa monikeskustutkimuksissa olemme osoittaneet, että ensimmäisen rakkokasvaimen endoskooppisen höyläyksen yhteydessä annettu virtsarakon sisäinen sytostaattihuuhtelu vähentää merkittävästi taudin uusiutumista⁵². Immunologisen vasteen herättäminen virtsarakon sisäisillä BCG-huuhteluilla on tehokas hoito korkean riskin virtsarakkosityövässä^{52, 53}.

2.8. VERISUONIKIRURGIA

Alaraajojen laskimosairauksien diagnostiikka ja hoitolinjat muuttuivat noin 10 vuotta sitten radikaalisti tutkimustyön seurauksena^{54, 55, 56, 57}. 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% "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 lisääntynyt. Tämä on johtanut kuolleisuuden ja sairastavuuden pienentymiseen ja 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 potilailta^{58, 59, 60, 61, 63, 62}.

3. KONSERVATIIVISET ERIKOISALAT

3.1. ENDOKRINOLOGIA

80-luvulla havaitsimme, että Pohjois-Pohjanmaalla oli muuta maata yleisempiä potilaita, joilla oli viitteet perheelliseen endokriiniseen kasvainoireyhtymään (ns. MEN1 oireyhtymä). Yhteistyössä kliinisen genetiikan ja kansainvälisten yhteistyökumppanien kanssa löysimme oireyhtymään liittyvän geenivirheen ja sittemmin kuvattiin taustalla oleva molekyyligeneettinen poikkeavuus. Tämän tutkimusprojektin aikana olemme oppineet valtavasti ja sen myötä olemme luoneet valtakunnalliset periaatteet tämän oireyhtymän seulontaan, diagnostiikkaan, seurantaan ja hoitoihin ja meistä on muodostunut siten tässä asiassa osaamiskeskus.

MEN1 oireyhtymän lisäksi kuvasimme ensimmäisenä maailmassa toisen geenivirheen, johon liittyy alttius aivolisäkekasvaimiin (mm. nuorena ilmaantuva gigantismi tai akromegalia). Tämän ns. AIP geenivirheen osalta olisi vielä tehtävä paljon sukujen seulontaa ja luotava asiaan liittyvää ohjeistoa.

Tutkimuksen antaman osaamisen myötä olemme luoneet toimivat ja kustannustehokkaat kliiniset periaatteet, joista koko ERVA-alue 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 kestoa tutkittiin. Olemme myös osallisena kahdessa tulehduksellisen suolistosairauden biologisen lääkehoidon tehon ja turvallisuuden selvittelyssä tutkimuksessa, jotka alkamassa lähikuukausien aikana. 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 tänä syksynä yksityisen yrityksen kanssa yhteistyössä tutkimuksen (GP-CLINVALID). Tässä tutkimuksessa on tarkoitus tutkia yksikössämme n. 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 mm. katsausartikkeli (Huikuri et al. 2001), joka on ohjannut maailmanlaajuisesti tämän alan tutkimustoimintaa⁶³. Oulussa ja Kanadassa tehty tutkimustyö⁶⁴ 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 ⁶⁵. 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 kuin 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 hoitokäytäntöön, joka siis tuo hyvän lopputuloksen pienemmillä resursseilla (toimenpideaika, varjoaineen kulutus, stenttien kulutus, säteilyn käyttö).

Jatkotutkimuksessa vertailtiin jälkilaajennuksen tekemistä kahdella pallolla tai jälkilaajennosta ei tehty ollenkaan. Tutkimustulokset osoittivat, että hoitotulokset ovat yhtä hyvät ilman jälkilaajennusta ⁶⁶. Näin ollen hoitokäytäntö muuttui ja toimenpidekustannukset ovat 200 euroa pienemmät.

Sepelvaltimon päärunkohtauman hoito

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

Sepelvaltimoiden varjoainekuvauks

Vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin, onko sepelvaltimokuvaus parempi tehdä rannevaltimon vai nivusvaltimon kautta. OYS:ssa oli tutkimuksessa n. 500 potilasta. Tutkimuksen tulosten perusteella rannevaltimon kautta tutkituilla potilailla oli vähemmän vakavia verenvuotoja kuin nivusvaltimon kautta tutkituilla, ja 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 lääketutkimuksiin⁶⁷. Potilaiden käyttöön on näin saatu uusia lääkkeitä ja -yhdistelmiä ja 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^{68, 69}, minkä ansiosta klinikassamme on selkeät sairaalan sisäiset ohjeet tiettyntyyppisten aivoverenvuotojen hoitamisesta.

Epilepsiapotilaiden liitännäissairaudet ja kuolleisuus

Tutkimus on kohdistunut epilepsiaa sairastavien sairastavuuteen ja kuolleisuuteen^{70, 71}. Se on johtanut kliinisessä työssä vaikean epilepsian aiempaa parempaan tunnistamiseen, kokonaisvaltaisempaan hoitoon huomioiden liitännäissairaudet (neurologiset, psykiatriset, muut somaattiset) ja toimintakyvyn rajoitteiden aiempaa parempaan huomioimiseen. Hyvässä hoitotasapainossa olevien 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 piirteitä⁷². Tutkimuksen ansiosta harvinaisten perinnöllisten neurologisten tautien diagnostiikka on parantunut ja tutkimus on tuottanut kliiniseen käyttöön geenidiagnostiikkaa, joka v. 2016 alkaen tuotetaan Nordlabille alihankintana. Julkaisimme ensimmäisenä, että valproaatti aiheuttaa vakavan maksavaurion polymeeraasi gamma geenin mutaatiosta aiheutuvassa mitokondriotaudissa^{73, 74}. 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 ⁷⁵. 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 vko) ja pitkää hoitomuotoa (1 v) ja sen aikana puolet potilaista sai lyhyen hoidon, joka säästi sekä lääkekustannuksissa että potilaan käynteihin liittyvissä muissa kustannuksissa. Mikäli SOLD tutkimuksessa lyhytahoito 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 hoitajakset tuoda vastaavan hyödyn. OYS:ssa HER2 lääkehoitoja on pyritty tauottamaan hyvässä hoitovasteessa ja aloittamaan hoito uudelleen mikäli tauti etenee. Olemme vastikään keränneet kaikkien levinneiden HER2 positiivisten rintasyöpäpotilaiden hoitotiedot 2009-14 ajalta ja n. 30% 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 milj €, 2009-14) ⁷⁶.

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 on 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 STM:n 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 ryhmäohjausta 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 mm. 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 ja 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 tuoteistamaan 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 kehitymässä oleva diabetes luotettavasti jo taudin varhaisessa vaiheessa ja hoidon tarve voidaan ennakoita^{77, 78, 79, 80, 81, 82}. Näin on välttytty lukuisten lasten osalta henkeä uhkaavalta diabeettiselta ketoasidoosilta ja tehohoidolta⁸³. Tämä säästää paitsi lasta ja perhettä, myös tehohoitopäiviä ja siten terveydenhuollon kustannuksia.



4.2. INFEKTIOTAUDIT

Lasten virtsatieinfektion uskottiin ennen vaativan varjoainetutkimuksen virtsan kulun tutkimiseksi virtsaamisen yhteydessä. Lastenkliniikassa on tehty viimeisten vuosien aikana virtsatieinfektioista kolme väitöskirjaa^{84, 85, 86, 87, 88}. Näiden tutkimustulosten perusteella voitiin säde-
rasitusta ja epämiellyttävää oloa tuottavasta tutkimuksesta luopua. Noin 500 lasta vuosittain välttyi 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^{89, 90}.

Antibioottihoidoille altistuminen voi lisätä antimikrobiresistenssiä ja haitata normaalin suoliston bakteeriston kehittymistä. Antibioottihoidojen vähentämiseksi tutkimusryhmä onkin tutkinut useita uusia lähestymistapoja. Karpalo-puolukkamehu ja karpalomehu on osoitettu tehokkaiksi virtsatieinfektioiden ehkäisykeinoiksi korkealaatuisissa satunnaistetuissa tutkimuksissa^{91, 92}. Samoin ksylitolin on osoitettu säännöllisesti käytettynä ehkäisevän lasten korvatulehduksia^{93, 94, 95, 96}. Uusina tutkimuskohteina on triklosaani-ompelelangan käyttö leikkausten jälkeisten infektioiden vähentämisessä ja nykyaikaisen hengitystieinfektiodiagnostiikan vaikutus antibioottihoidojen 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^{97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104}. Tubulointerstiaalinen nefriitti (TIN)-projekti on tuottanut uutta tietoa siihen liittyvän silmän etukammion tulehduksen esiintyvyydestä sekä kortisonihoidosta tulehduksen hoidossa, hoitomuoto voi estää silmävaurion^{105, 106, 107, 108, 109}.

4.4. NEUROLOGIA

Kuumekouristustutkimusten tulokset ovat johtaneet hoito ja tutkimuskäytäntöjen muutokseen^{89, 110}. 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^{111, 112, 113}. 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^{114, 115, 116, 117, 118, 119}.

Vastasyntyneiden ja keskosten tehohoidossa on tutkittu tehokasta ja turvallista keskosten kivun hoitoa 1980-luvulta lähtien^{120, 121, 122, 123, 124, 125}. Viimeisin löydös on, että parasetamoli vähentää aiemmin ainoana kipulääkkeenä käytetyn morfiinin käyttöä¹²⁶. Morfiinin käyttöön voi liittyä haitallisia hengityskatkoksia, minkä vuoksi tutkimustulos on merkittävä. Parasetamoli saattaa myös olla hyödyllinen keskosten valtimotiehyen sulkemisessa, minkä vuoksi tulevaisuudessa keskosten sydänkirurgiaa voidaan mahdollisesti merkittävästi vähentää¹²⁷.

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^{128, 129, 130, 131}. 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 taudinaktiivisuus-mittaria, jota voi käyttää käytännön kliinisessä työssä arvioitaessa reumapotilaiden vastetta erilaisille lääkeshoidoille ¹³². Laboratoriomenetelminä tutkimme veri- ja nivelnestenäytteistä määritettäviä uusia tulehduksen merkkiaineita, jotka ennustavat tautia johon tarvitaan jo varhaisvaiheessa tehokasta lääkeshoitoa. Merkkiaineiden avulla pystytään ohjaamaan lääkeshoito jo alussa niille potilaille, jotka siitä eniten hyötyvät ja näin turhilta lääkityksiltä välttyään ^{133, 134}.

4.8. GYNEKOLOGINEN ENDOKRINOLOGIA

Munasarjojen monirakkulaoireyhtymää (PCOS) on yleisin hedelmällisessä iässä olevien naisten hormonaalinen häiriö (noin 18 %). PCOS-tutkimus painottuu metabolisten ja reproduktiivisten riskien ja hoitojen selvittämiseen ¹³⁵. Klinikassa on tehty useita randomoituja (plasebokontrolloituja) tutkimuksia, joiden tulokset osoittavat, että statiinilääkitys heikentää sokerinsietoa eikä ole sen vuoksi suositeltava PCOS-naisilla ¹³⁶ ja metformiini-lääkitys lisää elävänä syntyneiden lasten määrää hedelmättömyyshoidoissa ¹³⁷. 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 annostelureitistä riippumatta ¹³⁸. Tutkimustulosten seurauksena suositellaan erityisesti korkeassa diabetesriskissä oleville naisille muita ehkäisyvaihtoehtoja, ja lääketeollisuus on kehittämässä metabolisesti edullisempia ehkäisytabletteja.

Klinikassa on selvitetty myös ehkäisy pillereiden vaikutuksia, mikä auttaa uusien valmisteiden kehittämistä¹³⁹. Ryhmästä on valmistunut 11 väitöskirjaa ja parasta aikaa työn alla on 19 väitöskirjaa. Kaikkien edellä mainittujen tutkimusten lähtökohtana ovat olleet kliinisestä työstä lähteneet havainnot korostaen kliinisen tutkimuksen merkitystä terveydenhuollossa.

4.9. GYNEKOLOGINEN ONKOLOGIA

Klinikassa on tehty sekä kansainvälisiä että kansallisia kansalliset kliinisiä lääketutkimuksia, mm. korkea-annoshoidon vaikuttavuuden arviointi munasarjasyövässä sekä munasarjasyövän uusista lääkeshoidoista (paklitaxel, bevacizumab)^{140, 141, 142, 143, 144, 145}. Klinikalla on myös osallistuttu kansallisiin gynekologisten syöpien hoidon evaluaatiotutkimuksiin. Munasarjasyövän osalta tutkimustulokset osoittivat keskittämisen merkityksen hoidon toteutuksessa ja potilaan ennusteessa ja kohdunkaulan syövän osalta operatiivinen ja sädehoito saatiin harmonisoitua^{146, 147, 148, 149, 150}.

5.0. LISÄÄNTYMISLÄÄKETIEDE

Naistenklinikassa on ensimmäisenä maailmassa aloitettu yhden alkion siirrot koeputkihedelmoityksessä vuonna 1997. Täällä tehdyn tutkimustyön ansiosta monisikiöraskaudet vähenivät 25-30 %:n tasolta alle 10 %:n 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. Kustannus-hyötyanalyysiä 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 viim. 10-15 vuoden aikana.

5.1. OBSTETRIKKA

Epidemiologiset raskaushäiriötutkimukset

Klinikassa tehtävä epidemiologinen tutkimus pohjautuu suurelta osin Pohjois-Suomen syntymäkohorttiaineistoihin. 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 mm. valtakunnallisen alkuraskauden kilpirauhashormoniseulonnan tarpeellisuutta sekä raskausdiabeteksen merkitystä äidin ja syntyvän lapsen pitkäaikaisterveydelle. Näiden tutkimusten perusteella on mm. 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 lääkeshoidossa tietyissä potilasryhmissä¹⁵¹. 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 edellistutkimusta vanhempia.

FinnGeDi-tutkimus on laaja suomalainen monikeskustutkimus, jossa kerättiin vv. 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 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 pienipainoisuuden 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 mm. tunnistettu lääketieteelle aiemmin tuntematon perinnöllinen leiomyomatoosi-munuaissyöpä-oireyhtymä (HLRCC)¹⁵², josta kärsivät suvut ovat Suomessa ja maailmanlaajuisestikin nykyään asianmukaisen ennaltaehkäisevän seurannan, geenitutkimusten ja perinnöllisyysneuvonnan piirissä.

Perinnöllisen rinta- ja munasarjasyöpäpäälttiuden taustalla on todettu voivan olla aiemmin tunnettujen BRCA1- ja BRCA2-geenien virheiden lisäksi myös mutaatio PALB2-geenissä¹⁵³, jonka tutkiminen on tutkimuksen ansiosta otettu mukaan perinnöllisen syöpäpäälttiuden selvittelyihin¹⁵⁴. Tämän geenin virheiden todettiin aiheuttavan korkean rintasyöpäpäälttiuden, 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 periytymisen lapselle molemmilta vanhemmilta aiheuttaa monielinoireyhtymän, joka on aiemmin tuntematon Fanconin anemian alatyppi¹⁵⁵. Tutkimuksen ansiosta tätä oireyhtymää sairastavien potilaiden kohdalla on jatkossa mahdollista järjestää tautimekanismin mukainen ennaltaehkäisevä seuranta ja hoito, ja lapsen vaikean sairauden riski (25%) tiedetään

ottaa huomioon vanhempien perinnöllisyysneuvonnassa ja perhesuunnittelussa silloin, kun molemmilla vanhemmilla on BRCA1-geenivirheen kantajuus.

5. RADIOLOGIA

5.1. NEURORADIOLOGIA

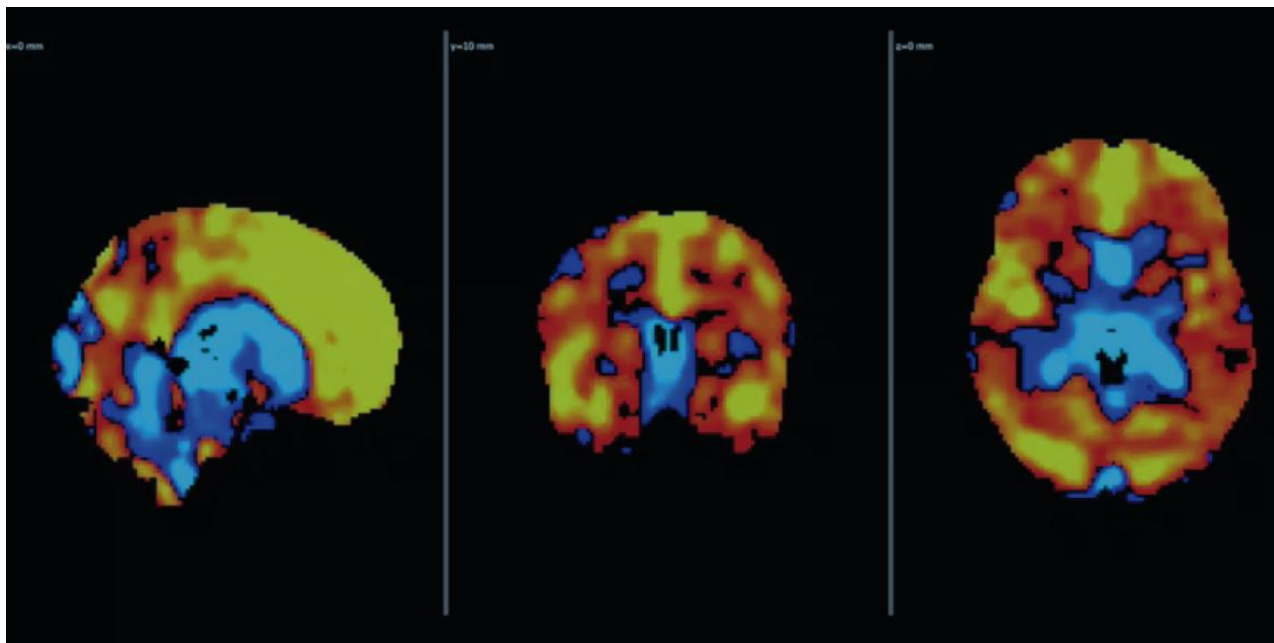
Toiminnallisen magneettitutkimuksen ryhmä on kehittänyt potilaiden funktionaalista kuvantamista radiologialla vuodesta 1997 alkaen. Tutkimus on kansainvälisesti arvostettua ja artikkeleita on syntynyt > 60 sekä väitöskirjoja 5. Kaikissa väitöksissä on tutkittu kliinisiä neuropsykologisia aineistoja kuten epilepsiaa, autismin kirjon potilaita, aivotuumoreita, skitsofreenikkoja, dementiaa, skitsofreniaa ja kaamosmasennusta^{156, 157, 158, 159, 160}. Lisäksi tutkimusryhmä on kuvantanut n. 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 esim. aivotuumoripotilailla ilman potilaalle usein vaativia toiminnallisia tehtäviä¹⁶¹.



Magneettitutkimusryhmän kehittämiä menetelmiä käytetään ympäri maailmaa erityisesti tutkittaessa spontaania aivotoimintaa, sillä ICA-menetelmä pystyy erottelemaan aivotoiminnan kuvauksen myötä tulevan kohinan tehokkaimmin¹⁶². 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 ensimmäisinä aivojen glymfaattisesta puhdistusjärjestelmästä kaksi uutta pulsaatiomekanismia yhdessä ilmiön keksijän Maiken Nedergardin kanssa. Glymfaattinen mekanismi on ilmeisimmin häiriintynyt neurodegeneratiiv-

vissa sairauksissa kuten dementiassa 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 myös 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 niin välilevyrappeuman mekanismien ymmärtämiseen kuvantamisen keinoin että nivelrikon 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 (esim. liikunnan) suhteen. Magneettikuvausten osalta tehdään pääasiallisesti virka-ajan ulkopuolella hyödyntäen näin potilaskuvantamisesta vapaata laiteaikaa.

Radiologian nilkkamurtumatutkimus keskittyy murtumien oikean hoidon valintaan. Kuvantamalla voidaan seurata eri hoitomenetelmien vaikutusta nilkkamurtuman jälkeisessä kuntoutumisessa (esim. liikelaajuudet) ja vamman jälkeisen nivelrikon kehittymisessä. Tutkimuksen tuloksena

pyritään vähentämään nilkkamurtuman jälkeistä invalidisoitumista ja toisaalta alentamaan kustannuksia turhien kalliiden hoitojen (esim. turha leikkaus) välttämällä.

Nivelrikon menetelmäkehitystyötä on tehty poikkitieteellisessä tutkimusympäristössä. Tutkimustyö on keskittynyt erityisesti uusien magneettikuvaustekniikoiden kehittämiseen ja menetelmien validointiin¹⁶³. 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 edelleen menetelmiä prekliinisessä ympäristössä, josta validoinnin myötä niitä 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 mittaamenetelmiä käyttäen. Nämä mittaukset osana röntgenkuvausmenetelmien optimointia voivat johtaa potilaan pienentyneeseen säteilyaltistukseen. Tutkimustulosten avulla potilaiden säteilyaltistusta voidaan pienentää mm. aivoverisuonten kuvauksissa¹⁶⁴ ja raskaana olevan naisen kohtuvaltimoiden tukkimishoidon yhteydessä¹⁶⁵. 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 arvokkaista. Tutkimuksen mukaan tietysin edellytyksin myös edullisempaa näyttöteknologiaa voidaan hyödyntää keuhkojen ja hampaiston röntgenkuvien tarkasteluun^{166, 167, 168}. 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% 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%, lannerangan kuvauksista vain noin 30%^{169, 170}. Seurantatutkimuksen mukaan ohjeistus, koulutus ja (säteettömän) magneettitutkimuskapasiteetin lisäys paransivat TT-tutkimusten oikeutuksen noin 90%:iin¹⁷¹. 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 terveystieteiden tutkimuskeskuksessa rangan alueen röntgenkuvausten määrä saatiin vähentämään noin 50% ilman magneettikuvausmäärän

kasvua suositusten ja koulutuksen avulla (julkaisu lähetetty arvioitavaksi). Väestön säteilyaltistuksen vähentymisen 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 lääkäreiden osalta informaation toteutumista ja toiveita sen sisällön ja lähteen suhteen. Potilaat toivovat saavansa monipuolista tietoa eri lähteistä, 95% myös tutkimuksen säteilyannoksesta ja riskeistä¹⁷². 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 tehostamiskeinoiniin 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 korkea¹⁷³. 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 epävakaan 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 tekemättä¹⁷⁴. Edelleen Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohortti-tutkimuksessa on todettu useita varhaisia tekijöitä, jotka lisäävät vaaraa sairastua psykoosiin¹⁹¹. Skitsofrenian ja muiden psykoosien piirteitä on kuvattu syntymäkohortissa käyttäen terveydenhuollon rekistereitä ja laajaa tutkimuspatteristoa, joka on sisältänyt aivojen magneettikuvauksen ja kognitiivisen tason arvioinnin^{175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182}. 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^{183, 184}.

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 ennakoii psykooseja myöhemmin nuoruudessa ja varhaisella aikuisiällä¹⁸⁵. 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^{186, 187, 188, 189, 190, 191}.

Psykiatrian klinikka on myös mukana skitsofrenian geenitutkimuksissa, joissa pyritään löytämään skitsofrenian alttiusgeenit¹⁹². 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 teko hetkellä 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 ulkomailla 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 tähtäävällä psykoterapialla¹⁹³.

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 elämänkaaren kannalta myös taloudellisesti. Vaikka yhden yksilön syrjäytymisen hinnaksi yleisesti esitetyt 1-1,8 miljoonaa € ovat epätarkkoja, on syrjäytymisen aiheuttama taloudellinen menetys huomattava, kun lasketaan välittömät ja välilliset kustannukset sekä menetetty kansantaloudellinen hyöty¹⁹⁴. 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 seulonasta sekä näiden häiriöiden yhteydessä ilmenevistä muista psykiatrisista häiriöistä, jotka tulee ottaa huomioon hoidon ja kuntoutuksen suunnittelussa ja toteutuksessa ^{195, 196, 197, 198, 199, 200, 201}.

Neuropsykiatriset häiriöt: ADHD-tutkimus

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

AHDH-tutkimuksesta on aiemmin ilmestynyt kaksi lastenpsykiatriaan liittyvää väitöskirjaa ja useita tutkimusryhmän julkaisuja ^{203, 204, 205, 206, 207, 208}, jotka ovat osaltaan vaikuttamassa kliinisiin käytäntöihin.

Naturalistinen hoitotutkimus

Hoitoja vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin taustatekijöiden ja oirekirjon merkitystä hoidon tuloksellisuuteen ²⁰⁹. Psykoterapia oli ns. sisäänpäin kääntyneissä diagnooseissa, kuten masennus, vaikuttavampi hoitomuoto kuin muut käytetyt hoidot, mikä 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 ²¹⁰. Tutkimus toteutuu väitöskirjatutkimuksena ja tulee tuottamaan tärkeää tietoa varsinkin matalan kynnyksen palveluiden kannalta.

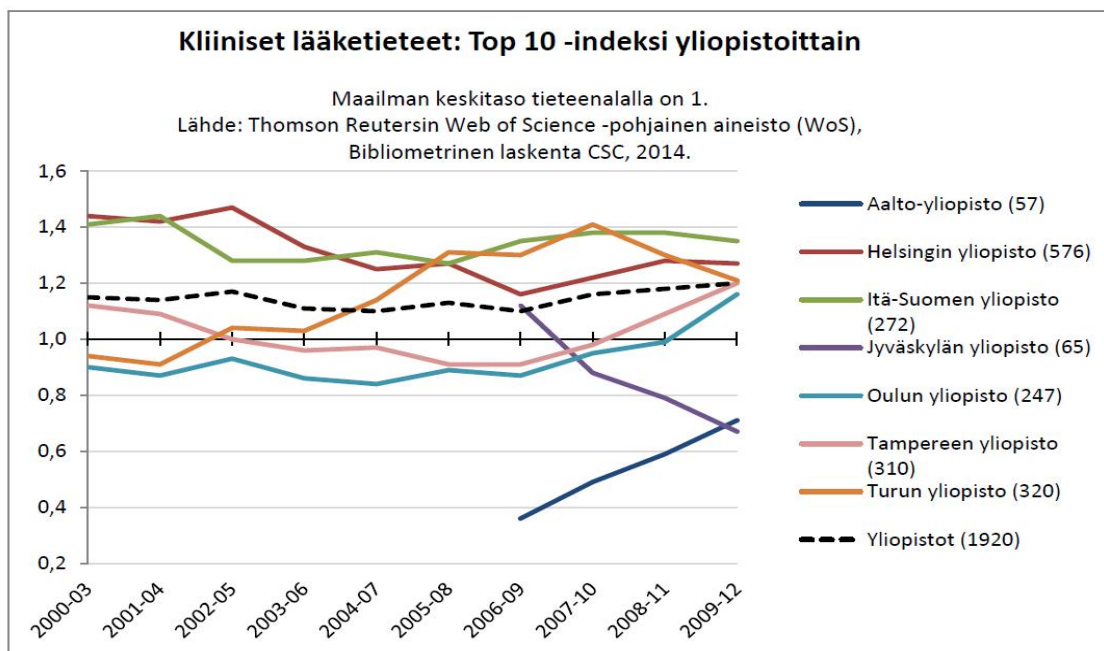
Kliinisesti tärkeä on myös pikkulasten psyykkisen hyvinvoinnin tutkimus, jossa on valmisteilla kolme väitöskirjaa ²¹¹ ja joka tulee antamaan tietoa pienten lasten ja heidän vanhempiensa hyvinvoinnin ja tuen tarpeen huomioimisesta sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon käyttöön. Lisäksi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

Kehitysvaiheessa olevien lasten ja nuorten psyykkisten ongelmien tehokas hoitaminen ja siihen liittyvä tutkimus on tärkeää sekä yksilön koko elämän 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 ²¹³. Lastenpsykiatrian vastuualue ja oppiaine toimii aktiivisesti lasten mielenterveyshäiriöiden tutkimuksessa.

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).

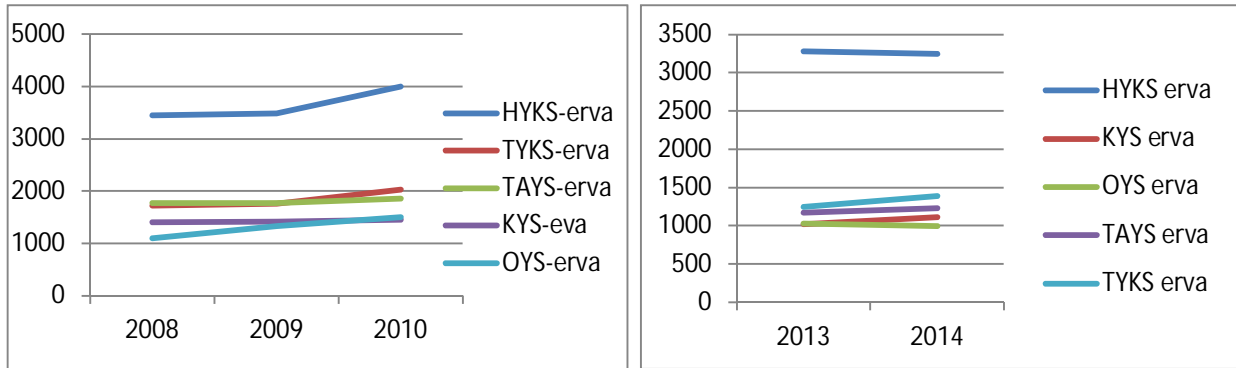
Kuva 1. Oulun yliopiston kansainvälinen asema lääketieteen tutkimuksessa



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 % (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-sairaanhoitopiireistä. HYKS-erva on nostanut sijoitustaan muihin yo-sairaanhoitopiireihin 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 v. 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 terveystieteellisen tutkimuksen vaikuttavuuden ja ajanmukaisuuden." Konserni-strategian 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 esim. tarjoamalla tutkijoille välineistöä ja tukihenkilöstöä.

8. JOHTOPÄÄTÖKSET

Yhteenvedo 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 että niillä ei ole diagnostista lisäarvoa. Lasten miktiokystografiatutkimuksista kokonaan luopuminen on tuonut noin 156 000 € 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 €/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 €:n säästöt vuodessa, mutta luvuissa täytyy ottaa huomioon tärykalvojen ilmastointiputkien asentaminen. Kustannus-vaikuttavuus näkökulman lisääminen kliinisiin tutkimusasetelmiin toisi palvelujärjestelmälle paljon arvokasta lisätietoa, jota voisi hyödyntää päätöksenteossa.

PPSHP:ssä on tehty kartoitus terveydenhuollon menetelmien karsimisesta eli käytöstä poistamisesta²¹⁴. Selvityksessä tarkasteltiin mm. nivelkierukan osapoistojen tekemistä, joita on vähennetty tutkimuksen osoittaessa niiden olevan potilaan kannalta hyödyttömiä. OYS:ssa polven tähyystoimenpiteet ovat laskeneet 66,7 % 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 mm. lääke- ja tarvikekulujen alentumisena. 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	Kustannus- vaikutus
Gastro- kirurgia	Ruokatorven spontaani perforaatio: stenttaus vs. ruokatorven poisto tai avoleikkaus	Stenttaukset lisääntyneet Ruokatorven poistot ja avoleikkaukset vähentyneet	Hoitopäivät ja leikkaustoimenpiteet vähenevät
	Akuutti umpilisäkkeen tulehdus: antibioottihoito vs. umpilisäkkeen poisto	Antibioottihoito mahdollista 70 %:lla potilaista Umpilisäkkeen poistoja tehdään vähemmän	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
	Robottivälineinen peräsuolen ripustusleikkaus vs. laparaskoopinen kirurgia	Robottivälineinen kirurgia kohdenneetaan vain valikoidulle potilasryhmälle	Kalliin menetelmän tarpeeton käyttöönotto estetään
Neurologia ja neurokirurgia	Aivoverenvuotopotilaiden verenohennushoito	Verenohennushoito kumotaan akuutivaiheessa	Potilaiden kuolleisuus vähentynyt
Ortopedia	Akillesjännerepeämä: konservatiivinen vs. leikkaushoito	Noin 40 leikkausta vähemmän vuosittain, konservatiivinen hoito lisääntynyt	n. 120 000 €/ vuosi
	Nilkkamurtuman diagnostiikka - MRI tarpeellinen?	MRI ei anna diagnostista lisäarvoa	Tarpeettomia diagnostisia tutkimuksia ei tehdä
	Syndesmoosivammatutkimus	Komplikaatioalttiista syndesmoosin ruuvikiinnityksestä voidaan todennäköisesti luopua kokonaan	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
	Nilkkamurtuma: leikkaus vs. konservatiivinen hoito	Ainakin puolet nilkkamurtumista voidaan hoitaa ilman leikkausta ja leikkausmäärät tulevat vielä todennäköisesti vähentymään n. 30 %	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
Silmätaudit	Kaihileikkauksen vaikutus silmänpaineeseen	Kaihileikkaus silmänpaineen hoidoksi tietyillä potilailla	Silmäpaineleikkaukset vähentyneet
Tehohoito	Insuliinihoito vs. lumehoito iskemia-reperfuusiovaurioiden ehkäisyyn läppä-sepelvaltimoleikkauksissa	Läppä-sepelvaltimoleikkauksissa korkea-annos insuliinihoito hoitomuotona sydänlihaskuvurioiden ehkäisemiseksi	Komplikaatiot vähentyvät
	Uusi sydämen toiminnan monitorointimenetelmä	Uusi monitorointimenetelmä ei sovi aivoverenvuotopotilaille	Uuden menetelmän tarpeeton käyttöönotto estetään
	Hengityslaittehoitossa olevan potilaan hoito - simulaatiokoulutus vs. tavallinen perhetytys	Hoitoon liittyvien keuhkokuumeiden määrä vähentynyt	Hoitopäivät vähenevät

Urologia	Eturauhassyövän diagnostiikka - MRI tarpeellinen?	MRI:n hyöty rajallinen primaari-diagnostiikassa	Tarpeettomia diagnostisia tutkimuksia ei tehdä
	Virtsarakkosityövän hoitotutkimus	Virtsarakon sisäinen sytostaattihuuhtelu vähentää taudin uusiutumista	Hoitopäivät vähenevät
Verisuonikirurgia	Alaraajojen laskimosairauksien diagnostiikka ja hoito	Endovaskulaariset toimenpiteet ovat korvanneet perinteiset toimenpiteet ja vain n. 5% potilasta leikataan	Leikkaukset ja hoitopäivät vähenevät
	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 muuttunut	Toimenpiteet vähenevät
	Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus rannevaltimon vai nivusvaltimon 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 lääkahoito-kustannukset, vähentyneet hoitopäivät
	Levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitotutkimus	Rintasyövän hoito voidaan tauottaa	> 1 000 000 € /2009-2014
	Manttelisolulymfooman hoitotutkimus	Parantava hoito vakiintumassa kansainväliseksi standardiksi	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	Bonn-hoito lymfoomissa	BBBD-hoidolla voidaan ehkä korvata kallista Bonn-hoitoa	Terveysthuollon ja lääkeshoidon kustannukset vähentyvät
Sisätaudit	PrevMetSyn elintapaohjausprojekti	Elintapaohjauksella on saatu kliinisesti merkittävä painonpudotus ja metabolisen oireyhtymän "paranemi-	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät

		nen"; alentunut riski sairastua diabetekseen	
	Alkoholin suurkulutuksen tunnistaminen	Alkoholin suurkulutus voidaan tunnistaa nopealla laboratoriomenetelmällä	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lasten endokrinologia	Lasten I tyypin diabetes	Diabeettinen ketoasidoosi ja teho- hoidon tarve on vähentynyt	Vähentyneet teho- hoitopäivät
Lasten infektiotaudit	Virtsateiden varjoaineröntgen- tutkimus (miktioskystografia)	Lapsille tehdään noin 500 miktio- kystografiatutkimusta vähemmän vuosittain	156 000 € /v
	Kitarisan poisto korvatulehdus- ten ehkäisemiseksi	Kitarisan poistoja ei tehdä Laitetaan tärykalvojen ilmastointi- putket	2 300 400 € /v
	Karpalo-puolukkamehu lasten virtsatieinfektioiden ehkäisyssä	Karpalo-puolukkamehu tehokas virsta- tieinfektioiden ehkäisyssä, antibi- ootti-hoidot vähentyneet	Lääkekulut ja hoito- päivät vähentyvät
	Ksylitoli lasten korva- tulehdusten ehkäisyssä	Ksylitoli ehkäisee korvatulehduksia	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lasten munuaistaudit	Henoch-Schölein purppura tauti (HSP)	HSP-taudin hoitokäytännöt on muu- tettu aktiivisemmaksi; vältytty munais- vaurioilta ja munaisen siirroil- ta	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	Tubulointerstiaalinen nefriitti (TIN)	Tubulointerstiaalinen nefriittiin liittyvän silmän etukammion tuleh- duksen kortisoinihoidolla voidaan ehkäistä silmävaurio	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lasten neu- rologia	Lasten kuumeouristusten hoi- to	Estolääkityksestä, EEG:stä ja kuvan- tamistutkimuksista on luovuttu	Diagnostisten tutki- musten määrä vähe- nee, lääkekulut vä- henevät
Lasten ja vastasynty- neiden te- hohoito	Vastasyntyneiden ja keskosten kivunhoito: morfiini vs. pa- rasetamoli	Parasetamoli vähentää morfiinin käyttöä ja saattaa edesauttaa keskosen val- timotiehyen sulkeutumista, joka voi vähentää keskosten sydänkirurgiaa	Lääkekulut vähene- vät
	Hengityskonehoidon tutkimus	Uusi hengityskonehoito on turvalli- sempaa ja tehokkaampaa, suojaa keuhkoja vaurioitumiselta	Hoitopäivät vä- henyvät
Lasten reuma- taudit	Lastenreuman taudinaktii- visuusmittari	Tulehduksen merkkiaineet ennusta- vat tautia, johon tarvitaan lääkehoito jo varhaisvaiheessa; lääkehoito ohja- taan sitä tarvitseville potilaille	Lääkekulut alenevat

Gynekologinen endokrinologia	Statiinilääkitys PCOS-naisilla	Statiinilääkitys heikentää sokerinsietoa, potilaan ohjausta voidaan parantaa	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
	Metformiinilääkitys PCOS-naisilla	Metformiini-lääkitys lisää elävänä syntyneiden lasten määrää hedelmöityshoidossa	Uusintahojtojen määrä vähenee
	Yhdistelmäehkäisyvalmisteet	Korkeassa diabetesriskissä oleville naisille suositellaan muita kuin yhdistelmä-ehkäisyvalmisteita	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Lisäntymislääketiede	Koeputkihedelmöitykset yhdellä alkiolla	Monisikiöraskaudet vähenevät 25-30%:n tasolta alle 10%:n, ennenaikaiset synnytykset vähenevät	Vähentyneet hoitopäivät
	Hedelmättömyyden diagnostiikka	Vatsaontelon tähytykset ovat vähentyneet n. 25 %	Vähentyneet toimenpiteet
Obstetriikka	Epidemiologiset raskaushäiriötutkimukset	Raskaana oleville naisille laskettu kilpirauhashormonien ja aivolisäkehormonin pitoisuuksien viitealueet	Terveysthuollon kustannukset vähentyvät
Perinnöllisyyslääketiede	Perinnöllinen leiomyomatoosimunuaissyöpä-oireyhtymä	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 terveysthuollossa rangan alueen röntgenkuvauksen määrä väheni 50% ilman magneettikuvauksen määrän nousua suositusten ja koulutusten avulla	Tarpeettomia röntgenkuvauksia ei tehdä
Psykiatria	Skitsofrenia	Runsaasta psykoosilääkityksestä luovuttu; siirrytty mahdollisimman pieneneen annokseen	Lääkekustannukset alenevat
	Epävakaan persoonallisuuden hoitomalli	Skeematerapian ja dialektisen käyttäytymisterapian yhdistelmä todettu tavanomaista terapiaa tehokkaammaksi	Hoitajat lyhenevät

9. VIITTEET

- ¹ Karma P, Lindqvist A, Viinikka L. Arviointi HUS:ssa tehdyn tietellisen tutkimuksen vaikutuksista potilaiden hoitoon. *Duodecim* 2014 130(4):326-22
- ² 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.
- ³ 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.
- ⁴ Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Ashammakhi N, Peltoniemi H, Waris E, Suuronen R, Serlo W, Kellomäki M, et al. Developments in craniomaxillofacial surgery: use of self-reinforced bioabsorbable osteofixation devices. *Plast Reconstr Surg* 2001 108(1):167-80.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Salokorpi N, Sandor 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.
- ¹⁶ Salokorpi N, Sinikumpu JJ, Iber T, Zibo HN, Areda T, Ylikontiola L, Sandor 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.
- ¹⁷ 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>
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ Kangas J, Pajala A, Ohtonen P, Leppilahti J. Achilles tendon elongation after rupture repair: a randomized comparison of 2 post-operative regimens. *Am J Sports Med*. 2007 35(1):59-64.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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 ≥13 Years of Follow-Up. *J Bone Joint Surg Am* (accepted 10/2015)
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Pakarinen H, Laine HJ, Ristiniemi J. When is ankle fracture treatable without surgery? *Duodecim*. 2012;128(17):1770-6. Review. Finnish.
- ³⁷ Pakarinen HJ, Flinkkilä TE, Ohtonen PP, Ristiniemi JY. Stability criteria for nonoperative ankle fracture management. *Foot Ankle Int*. 2011 32(2):141-7.
- ³⁸ 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.

- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ Hautala N, Aikkila R, Korpelainen J, Keskitalo A, Kurikka A, Falck A, Bloigo 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.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² 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.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Rimpiläinen R, Hautala N, Koskenkari JK, Rimpiläinen J, Ohtonen PP, Mutonen P, Surcel H-M, Savolainen E-R, MÖsorin 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.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ 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-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol.* 2015.
- ⁵² 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- α 2b in patients with T1 bladder cancer. *Urol.* 2014 191(5):1244-9.
- ⁵³ 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- α 2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder-4 Study. *Eur Urol.* 2015 68(4):611-7.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ 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.
- ⁵⁶ 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.
- ⁵⁷ 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.
- ⁵⁸ 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.

- ⁵⁹ 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.
- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ 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.
- ⁶² 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.
- ⁶³ Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001 345:1473-1482.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdieks 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.
- ⁶⁶ 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, Mäkilallio T, Hansen KN, Thayssen P, Aberg L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kellerth 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.
- ⁶⁷ 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 α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 25;386(9991):360-8.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ 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.
- ⁷⁰ 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.
- ⁷¹ 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.
- ⁷² 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.
- ⁷³ Uusimaa J, Hinttala R, Rantala H, Päivärinta M, Herva R, Röyttä 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.
- ⁷⁴ Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, Nordin A, Arola J, Kälväinen R, Jutila L, Röyttä 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.
- ⁷⁵ 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, Rauhalo 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.
- ⁷⁶ Moilanen T, Mustanoja S, Karihtala P, Koivunen J HER2 therapy interruption in patients responding to the treatment in metastatic, HER2+ breast cancer. (Under review)

- ⁷⁷ 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.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ 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.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² 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.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ 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.
- ⁸⁵ 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.
- ⁸⁶ 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.
- ⁸⁷ 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.
- ⁸⁸ 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.
- ⁸⁹ 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.
- ⁹⁰ 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.
- ⁹¹ 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.
- ⁹² 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.
- ⁹³ 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.
- ⁹⁴ 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.
- ⁹⁵ 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.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ 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.

- ⁹⁸ 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.
- ⁹⁹ Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schonlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003 18(11):1138-42.
- ¹⁰⁰ 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.
- ¹⁰¹ 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.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen 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.
- ¹⁰⁴ 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.
- ¹⁰⁵ 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.
- ¹⁰⁶ Jahnukainen T, Saarela V, Arikoski P, Ylisen E, Ronnholm K, Ala-Houhala M, et al. Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2013 28(8):1253-60.
- ¹⁰⁷ 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.
- ¹⁰⁸ 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.
- ¹⁰⁹ 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.
- ¹¹⁰ 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.
- ¹¹¹ 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.
- ¹¹² 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.
- ¹¹³ 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.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ 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.
- ¹¹⁶ Kaukola T, Herva R, Perhoma 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.
- ¹¹⁷ 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.
- ¹¹⁸ 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.
- ¹¹⁹ 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.

-
- ¹²⁰ 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.
- ¹²¹ Pokela ML, Ryhanen PT, Koivisto ME, Oikkola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg* 1992 75(2):252-7.
- ¹²² 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.
- ¹²³ Pokela ML, Oikkola KT, Seppala T, Koivisto M. Age-related morphine kinetics in infants. *Dev Pharmacol Ther* 1993 20(1-2):26-34.
- ¹²⁴ Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994 93(3):379-83.
- ¹²⁵ Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* 1994 83(2):151-6.
- ¹²⁶ Harma A, Aikio O, Hallman M, Saarela T. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2015 Aug 28.
- ¹²⁷ 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.
- ¹²⁸ 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.
- ¹²⁹ 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.
- ¹³⁰ 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.
- ¹³¹ 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.
- ¹³² 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.
- ¹³³ 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.
- ¹³⁴ 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.
- ¹³⁵ Kjøtrød 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.
- ¹³⁶ Puurunen J, Pilttonen 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.
- ¹³⁷ 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
- ¹³⁸ Pilttonen 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.
- ¹³⁹ Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Pilttonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril*. 2013 99(5):1305-10.

- ¹⁴⁰ 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.
- ¹⁴¹ Karihtala P, Mäenpää J, Turpeenniemi-Hujanen T, Puistola U. Front-line bevacizumab in serous epithelial ovarian cancer: bi-marker analysis of the FINAVAST trial. *Anticancer Res*. 2010 30(3):1001-6.
- ¹⁴² 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.
- ¹⁴³ 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.
- ¹⁴⁴ Jantunen E, Puistola U. [Amifostine as a supporting treatment during cancer therapy]. *Duodecim*. 1999 115(11):1223-7. Review. Finnish.
- ¹⁴⁵ 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, Scheistroen 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.
- ¹⁴⁶ Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, Kuoppala T, Komulainen M, Puistola U, Hurme S, Hiekkänen 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.
- ¹⁴⁷ 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.
- ¹⁴⁸ 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.
- ¹⁴⁹ 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.
- ¹⁵⁰ 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.
- ¹⁵¹ Ijäs H, Vääräsmäki 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.
- ¹⁵² 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, Vilkki 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.
- ¹⁵³ Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs 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.
- ¹⁵⁴ Haanpää M, Pykäs 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.
- ¹⁵⁵ 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.

- ¹⁵⁶ Mankinen K¹, 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.
- ¹⁵⁷ 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.
- ¹⁵⁸ 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.
- ¹⁵⁹ 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.
- ¹⁶⁰ 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.
- ¹⁶¹ 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.
- ¹⁶² Kiviniemi V¹, Kantola JH, Jauhiainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage.* 2003 19(2 Pt 1):253-60.
- ¹⁶³ Nieminen MT, Nissi MJ, Mattila L, Kiviranta I. Evaluation of chondral repair using quantitative MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012 36:1287-99.
- ¹⁶⁴ 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.
- ¹⁶⁵ Manninen A-L, Ojala K, Nieminen MT, Perälä J. Fetal Radiation Dose in Prophylactic Uterine Arterial Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014 37:942-8.
- ¹⁶⁶ 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.
- ¹⁶⁷ 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.
- ¹⁶⁸ 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.
- ¹⁶⁹ Oikarinen H, Meriläinen S, Nieminen M, Tervonen O. Nuoret potilaat altistetaan tarpeettomasti säteilylle TT-tutkimuksissa. *Suom Lääkäril* 2007 62:1931-5.
- ¹⁷⁰ Oikarinen H, Meriläinen S, Pääkkö E, Karttunen A, Nieminen MT, Tervonen O. Unjustified CT examinations in young patients. *Eur Radiol* 2009 19:1161-1165.
- ¹⁷¹ 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.
- ¹⁷² 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.
- ¹⁷³ 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.
- ¹⁷⁴ Moilanen M, Veijola J, Läsky K, Mäkiyryö 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.

- ¹⁷⁵ 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.
- ¹⁷⁶ 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.
- ¹⁷⁷ 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.
- ¹⁷⁹ 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.
- ¹⁸⁰ 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
- ¹⁸¹ 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
- ¹⁸² 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.
- ¹⁸³ Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, Haapea M, Huhtaniska S, Alaraisänen 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 H, 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.
- ¹⁸⁴ 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.
- ¹⁸⁵ 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.
- ¹⁸⁶ Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Mukkala 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.
- ¹⁸⁷ Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Mukkala 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.
- ¹⁸⁸ Pulkkinen J, Nikkinen J, Kiviniemi V, Mäki P, Miettunen J, Koivukangas J, Mukkala 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.
- ¹⁸⁹ Mukkala 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.
- ¹⁹⁰ Jukuri T, Kiviniemi V, Nikkinen J, Miettunen J, Mäki P, Jääskeläinen E, Mukkala 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.
- ¹⁹¹ Koivukangas J, Björnholm L, Tervonen O, Miettunen J, Nordström T, Kiviniemi V, Mäki P, Jääskeläinen E, Mukkala 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.
- ¹⁹² Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci, *Nature*, 2014 511:421-7.

- ¹⁹³ 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.
- ¹⁹⁴ Puttonen Mikko. Tiede 11/2012.
- ¹⁹⁵ 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.
- ¹⁹⁶ 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.
- ¹⁹⁷ 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.
- ¹⁹⁸ 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.
- ¹⁹⁹ 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.
- ²⁰⁰ 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.
- ²⁰¹ 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.
- ²⁰² 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.
- ²⁰³ 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.
- ²⁰⁴ 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.
- ²⁰⁵ 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.
- ²⁰⁷ 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.
- ²⁰⁸ 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.
- ²⁰⁹ Ryyänen 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.
- ²¹⁰ 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.
- ²¹¹ 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.
- ²¹² 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.
- ²¹³ Rannikko I, Haapea M, Miettunen J, Veijola J, Murray GK, Barnett JH, Husa AP, Jones PB, Isohanni M, Jääskeläinen E. Changes in verbal learning and memory in schizophrenia and non-psychotic controls in midlife: A nine-year follow-up in the Northern Finland Birth Cohort study 1966. *Psychiatry Res.* 2015 30:228(3):671-9.
- ²¹⁴ Falkenbach Petra. Kartoitus poisvalikoinnista ja tehtäväsiirroista potilaalle itselleen. PPSHP 2015.