

# Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 181 Nr 1, 2021

Tema: Neurologi – ljusning vid horisonten  
Specialredaktör: Lauri Soinne

<b>Tom Pettersson: Ledare</b> .....	2
<b>Lauri Soinne: Introduktion</b> .....	4
<b>Sami Curtze och Perttu J. Lindsberg:</b> Nya vindar inom akutbehandling av hjärninfarkt i Finland .....	6
<b>Susanna Melkas och Jukka Putaala:</b> Stroke i små kärl – påverkas förebyggande insatser? .....	14
<b>Miia Kivipelto och Krister Håkansson: Hopp inför ankommande jätteväg – hur ska vi bekämpa och förebygga demenssjukdomar? ....</b>	22
<b>Katarina Laurell och David Fällmar: När har man skäl att misstänka och behandla normaltryckshydrocefalus? .....</b>	28
<b>Ville Artto: Migrän och neurologens gamla versus nya verktygslåda..</b>	35
<b>Tom Pettersson: Primär vaskulit i centrala nervsystemet – en differentaldiagnostisk utmaning.....</b>	41
<b>Anna Maunula, Sini Laakso och Pentti Tienari: Vad är MS och vad kan man göra åt sjukdomen? Informationspaket för allmänläkare ....</b>	48
<b>Dag Nyholm och Martin Ingelsson: Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom – är det möjligt eller önskvärt? .....</b>	56
<b>Filip Scheperjans: Tarmens mikrobiom och Parkinsons sjukdom .....</b>	64
<b>Reina Roivainen och Henna Jonsson:</b> Epilepsi och neurologens gamla versus nya verktygslåda.....	70
<b>Bjarne Udd: Vad behöver en läkare veta om muskelsjukdomar och deras behandlingsmöjligheter? .....</b>	77
<b>Olli Tynnenin, Anders Paetau och Liisa Myllykangas:</b> Finländsk neuropatologi fram till 2020-talet .....	84
<b>Rahul Raj och Miikka Korja: Artificiell intelligens för intensivvård av traumatiska hjärnskador .....</b>	89
<b>Mardy Lindqvist: Intervju med Markku Kaste .....</b>	94
<b>Recension: Ny upplaga av Medicinsk terminologi .....</b>	98
<b>Disputationer .....</b>	99
<b>Presentation av professor .....</b>	102
<b>Pris</b>	
J. W. Runebergs pris 2021 .....	103
Otto Wegelius pris 2021 .....	103
Ulf Göran Ahlfors premiärpris 2021 .....	104
Oy Medica Ab:s prisfond 2021 .....	104
Kaj Tallroths intressepris 2021 .....	104
<b>Styrelsens pris för bästa examensarbete 2021.....</b>	105
<b>In memoriam.....</b>	106
<b>Finska Läkaresällskapets årsberättelse 2020.....</b>	108
<b>Skattmästarens berättelse 2020.....</b>	109
<b>Bibliotekskommitténs berättelse 2020.....</b>	111
<b>Finska Läkaresällskapets forskningsunderstöd 2021 .....</b>	112

## Återanvändning av material

Finska Läkaresällskapets Handlingar har upphovsrätt till material som publicerats i tidskriften. Tillstånd att återanvända publicerat material för i första hand akademiskt och vetenskapligt syfte beviljas från fall till fall. Begäran ska först ställas till författaren som tillsammans med eventuella medförfattare ska ge sitt samtycke. Därefter ställs begäran om slutgiltigt tillstånd till redaktionssekreteraren eller huvudredaktören.



## Redaktion

### Huvudredaktör

Tom Pettersson  
Tfn 040 719 5375  
E-post tom.pettersson@helsinki.fi

### Redaktörer

David Gyllenberg, Minna Kylmälä,  
Nina Linder, Patrik Schroeder,  
Victoria Webster och Tom Wiklund

### Språkgranskare

Margareta Gustafsson  
Tfn 040 584 8634

## Finska Läkaresällskapet

### Kanslissekreterare

Pamela Edgren  
Johannesbergsvägen 8  
00250 Helsingfors  
Tfn 09 4776 8090  
E-post kansliet@fls.fi  
Hemsida www.fls.fi

### Besöksadress

Johannesbergsvägen 8  
00250 Helsingfors

## Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)  
ISSN 2242-4318 (webbsida)  
Utges av Finska Läkaresällskapet  
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2021

## Två vitala hundraåringar jubilerar

I skuggan av den pågående coronaviruspandemin har vi anledning att uppmärksamma två medicinska hundraårsjubilarer. Den ena, insulinet, kan betraktas som en av de allra största medicinska upptäckterna över huvud taget. Den andra, ”sänkan”, har haft avsevärd betydelse i det diagnostiska arbetet inom de flesta specialiteter.

År 1921 beskrev den svenske läkaren Robin Fåhræus i sin doktorsavhandling *The suspension stability of the blood* den hastighet varmed blodkropparna sjunker till botten (blodets sänkningreaktion eller sänkan). Fåhræus forskade redan under sin studietid kring eklampsi och fäste sig vid att blodprov från gravida kvinnor kunde skiljas från andra blodprov genom att blodkropparna hos gravida snabbare sjönk till botten. Han utbildade sig vid Karolinska Institutet och verkade sedermera som professor i patologi vid Uppsala universitet. Fåhræus metod utvecklades senare under 1920-talet av Alf Westergren och det är också Westergrens arbeten som ligger till grund för den metod som blev dominerande och som numera används i automatiserad form.

Fåhræus och Westergren insåg att en hög sänka speglar en ökning i plasmakoncentrationerna av proteiner, i synnerhet fibrinogen och immunglobuliner, stora molekyler som får de röda blodkropparna att i provrör aggregera till så kallade myntrullar. Eftersom koncentrationen av fibrinogen stiger vid inflammation har sänkan använts som ett mått på den inflammatoriska responsen eller akutfasreaktionen, en term myntad av Oswald Avery och medarbetare vid The Rockefeller Institute i New York 1941. Avery är bäst känd för sin upptäckt 1944 att kromosomer och gener består av deoxiribonukleinsyra.

Att bestämma sänkan lämpar sig inte för att observera snabba förändringar i akutfasreaktionen eftersom fibrinogenhalten stiger och sjunker relativt långsamt vid en inflammation. C-reaktivt protein (CRP), vars koncentration i plasma stiger snabbt efter vävnadsdestruktion eller en inflammatorisk reaktion och sjunker med en kort halve-

ringstid, lämpar sig mycket bättre för observation av inflammation och terapivar. Många andra akutfasproteiner har varit föremål för intresse, bland dem amyloidprekursorn serum amyloid A, men har inte nått lika stor spridning som CRP. Inte heller bestämning av proinflammatoriska cytokiner, som inducerar bildning av akutfasproteiner, har vunnit insteg i det kliniska arbetet.

Sänkan har inte spelat ut sin roll i diagnostiken trots att den knappast skulle ha tagits i bruk om den hade upptäckts idag. Inom det diagnostiska arbetet är sänkan ett så etablerat laboratorieprov att det måste anses osannolikt att den inom en nära framtid kommer att överges, alla dess begränsningar till trots. En hög sänka är trots avsaknad av både sensitivitet och specificitet ett fynd som väcker misstanke om sjukdom och alltid behöver utredas om inte orsaken är uppenbar. Bedömning av sänkan i relation till CRP-värdet kan också leda till värdefulla slutsatser. Hög sänka trots lågt CRP-värde är typiskt för tillstånd med monoklonal eller polyklonal hypergammaglobulinemi såsom monoklonala gammapatier och vissa systemiska bindvävssjukdomar. Omvänt kan en förhållandevis låg sänka ses tillsammans med ett högt CRP-värde till exempel vid hyperinflammatoriska tillstånd, där fibrinogenhalten är låg till följd av ökad koagulationsaktivitet i blodet.

Robin Fåhræus hade många strängar på sin lyra. Han skrev ett omfattande bokverk, *Läkekonsstens historia*, som kom ut 1944 och i förkortad nyutgåva 1970. Han hade konstnärlig bakgrund både på fädernet och på mödernet och engagerade sig i kulturlivet i Uppsala där han förmådde landshövding Hjalmar Hammarskjöld att låta rusta upp den illa medfarna rikssalen på Uppsala slott. Han spelade också en central roll när Olof Rudbecks anatomiska teater i Gustavianum restaurerades.

Upptäckten av insulin 1921 är obestridligen ett av de allra största framstegen i modern medicin. Insulin har räddat och förlängt livet på miljoner och åter miljoner diabetiker. Upptäckten, som

---

var resultatet av ett idogt arbete och lyckosamma sammanträffanden, fick stor genomslagskraft så gott som omedelbart. Det var den unge kirurgen Frederick Banting och medicine studeranden Charles Best som i Toronto, Kanada, ur bukspottkörtel lyckades framställa ett extrakt som hade egenskapen att minska sockerhalten i blodet. Man hade varit så säker på att ett antidiabetogent ämne måste finnas i bukspottkörteln att namnet insulin (efter langerhanska cellöarna) redan flera år i förväg hade föreslagits av den brittiske fysiologen Edward Sharpey-Schafer. Insulinets kemiska sammansättning var 1921 okänd men det ansågs redan då sannolikt att det var ett äggvite-derivat. Efter omsorgsfulla förprov på hundar och andra djur gavs insulin med livräddande effekt första gången till en patient, en 14-årig pojke, i Toronto den 10 januari 1922. När behandlingen visade sig framgångsrik spred den sig snabbt och erfarenhet kunde insamlas i rask takt.

I Norden introducerades insulinet kring årsskiftet 1922–1923 av två danska forskare, Nobelpristagaren August Krogh och Hans Christian Hagedorn, vilka också tog initiativ till en omfattande industriell framställning av hormonet. Redan vid den XI nordiska kongressen för invärtes medicin i Kristiania den 3–5 juli 1923 redogjorde ett flertal skandinaviska läkare för sina erfarenheter av insulinbehandling. I Finland höll Östen Holsti vid ett gemensamt sammanträde mellan Finska Läkaresällskapet och Duodecim den 28 september 1923 ett föredrag med titeln ”Om insulin”, som publicerades i Finska Läkaresällskapets Handlingar. Holsti underströk hur sällsynta sådana upptäckter är som ”bringar insikt i en tidigare blott förmodad funktion hos ett organ, lämnar en inblick i en med detta organ förbunden sjukdom och på samma gång skänker ett värdefullt läkemedel vid denna sjukdoms behandling”. Han beskrev i detalj insulinets verkningar, administrering och dosering, behandlade hypoglykemirisen vid ”vårdslös dosering” av insulin och redogjorde för sina personliga erfarenheter av insulinbehandling. Holsti, som

under det tidiga 1900-talet hade varit verksam på den amerikanska västkusten, blev sedermera extraordinarie professor i invärtes medicin vid Helsingfors universitet.

I Handlingarna ingick 1924 en artikel om insulinbehandling vid diabeteskoma av docent Erik Adolf von Willebrand från medicinska avdelningen vid Diakonissjukhuset i Helsingfors. Detta var två år innan hans epokgörande artikel om den åländska blödarsjukan publicerades. von Willebrand beskrev en ung man som kom till sjukhuset i kritiskt tillstånd med ”högradig matthet, somnolens, Kussmauls stora andning, stark acetonlukt i expirationsluften, kräkningar samt abducensparet på vänstra ögat”. I urinen påvisades ”rikligt med socker och en stor acetonkroppsmängd”. Sjukdomen tog ”en lycklig vändning” tack vare insulinet. Behandlingen av begynnande diabeteskoma hade dittills bestått i tillförsel av alkali, rationell diet och stimulantia, men vid mer framskridet tillstånd hade patienterna varit hjälplöst förlorade.

När Nobelpriset 1923 tilldelades Banting och hans chef John Macleod, vid vars laboratorium experimenten hade utförts, var det första gången priset i fysiologi eller medicin gick till forskare utanför Europa. Upptäckten av insulinet, som inom kort skulle följas av upptäckten av många andra hormoner och ett flertal vitaminer, kan betraktas som upptakten till den nordamerikanska kontinentens, i synnerhet Förenta staternas, dominans inom den medicinska forskningen senare under 1900-talet och fram till våra dagar.

**Tom Pettersson**

## Referenser

1. Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941;73:173-82.
2. Holsti Ö. Om insulin. *Fin Läkaresällsk Handl* 1923;65:578-83.
3. Nilsson PM. När insulinbehandlingen kom till Sverige – via Danmark. *Läkartidningen* 2021;118:496-9.
4. Nordlander NB. Robin Fähræus – mannen med ett öga för det vackra och det ovanliga. *Läkartidningen* 2002;99:28-9.
5. v Willebrand EA. Coma diabeticum. Insulinbehandling. *Finl Läkaresällsk Handl* 1924;66:266-73.

## Ljusning vid horisonten

Ett kvartssekel har gått sedan Finska Läkaresällskapets Handlingar senast gav ut ett neurologiskt temanummer. Då, på 1990-talet, hade USA:s president Bush döpt decenniet till Hjärnans decennium. Senare har vi haft goda skäl att tala om hjärnans sekel. Överlägset mest av det vi vet om hjärnan har vi lärt oss framför allt under det gångna kvartsseket. Tack vare oerhört utvecklade utbildningstekniker samt biokemiska och genetiska analysmetoder har vi kunnat göra hisnande framsteg också med tanke på våra möjligheter att behandla olika neurologiska tillstånd. – I det förflutna betraktades neurologens roll ofta som begränsad till närvaro som ”utbildad åskådare”. Det är minsann inte läget längre. Vi står emellertid på tidigare giganters axlar, på de mångas axlar som banade vägen och lade grundstenarna till neurologins saga och byggde upp vår kompetens.

Underrubriken för temanumret – Ljusning vid horisonten – syftar på de många sätt på vilka vår ökade förståelse och kunskap om hjärnan avspeglas i klinisk neurologi och dess verktygslåda. Vi har velat bjuda på en översikt med inblickar i många centrala kliniska utmaningar inom neurologin och göra det på ett sätt som inte bara visar var vi står i dag, utan också, om möjligt, vara pragmatiska och informativa för läsekreten. Förutom de anmärkningsvärda framstegen belyser artikelurvalet också den långa vägen mot horisonten, som fortfarande är mycket krävande. Trots att vi i många fall kanske har uppnått en hyfsad kunskapsnivå om underliggande hjärnpatologi, saknar vi medel både för att stoppa sjukdomens framskridande och för att bota den. Än så länge.

Behandling av akut stroke har varit i frontlinjen för neurologins transformation till en mycket aktiv journalspecialitet, där snabbhet är absolut kritiskt. I den första artikeln redogör kollegorna Sami Curtze och Perttu Lindsberg för hur akut

omhändertagande av stroke optimeras för bästa resultat. Artikeln av Susanna Melkas och Jukka Putaala går på djupet med förebyggande av stroke och fokuserar på sjukdom i de små blodkärlen. Dessutom går artikeln in på hjärnan som nätverk bestående av många olika nätverk och visar hur hjärnans komplexa interna kopplingar kan hotas av systemiska faktorer. Det är nätverksaspekten som vi nu förstår bättre än tidigare, när neurologin var mera besatt av enkel lokaliseringslära.

Demenssjukdomar är en annan omfattande neurologisk sjukdomsgrupp, där nätverkstänkande är mycket relevant och belysande. Sjukdomsgruppen är inte bara ytterst viktig ur ett folkhälsoperspektiv utan håller också på att bli alltmer betydelsefull till följd av vår demografiska utveckling med åldrande befolkning och många livsstilsfaktorer som ofta är en del av vårt moderna liv. I sin artikel har Miia Kivipelto och Krister Håkansson från Karolinska Institutet valt en pragmatisk infallsvinkel på förebyggande åtgärder, vilket gör artikeln intressant för alla. Bland de former av demenssjukdom som det redan i dag finns effektiv terapi för har vi velat ta upp normaltryckshydrocefalus, eftersom man med bättre kännedom och tidig diagnostik avsevärt kan förbättra behandlingsresultaten, precis som Katarina Laurell och David Fällmar från Akademiska sjukhuset i Uppsala visar i sin belysande artikel.

Migrän kan betraktas som en av de vanligaste hjärnsjukdomarna, och sjukdomen drabbar oftast patienter i arbetsför ålder. Trots att den här formen av ökad retbarhet i centrala nervsystemet inte avsevärt förkortar livslängden, kan den ha drastiska effekter på livskvaliteten och leda till ökad sjukfrånvaro. Precis som demens påverkas migrän i hög grad av livsstilsfaktorer såsom stress, vilket gör att migrän alltid är högaktuell inom neurologin. I sin koncisa översikt över modern

---

migränterapi redogör kollegan Ville Artto för förbättrade kunskaper om sjukdomens patofysiologi, som har lett till effektivare behandling. Däremot är de inflammatoriska tillstånd som benämns vaskuliter och kan ha ödesdigra följder inte särskilt vanliga. Handlingarnas huvudredaktör Tom Petersson fokuserar i sin artikel på differentialdiagnostik av primär vaskulit i centrala nervsystemet och lägger fram en rad beaktansvärda internmedicinska aspekter på nervsystemet. Vad beträffar neuroinflammatoriska tillstånd är multipel skleros en entitet av stor betydelse, där behandlingen har gjort stora framsteg under det senaste kvartseklet. Vilka möjligheter man nu för tiden har att stänga av inflammationen hos dessa ofta unga patienter, sammanfattar Anna Maunula, Sini Laakso och Pentti Tienari i sitt informationspaket.

Parkinsons sjukdom hör till de vanligaste och obotliga neurodegenerativa sjukdomarna, som kan debutera relativt tidigt, ibland redan i arbetsför ålder. Till dess särdrag hör att diagnosen i första hand är klinisk och att symtomatisk behandling kan vara effektiv i bästa fall ganska länge. Dag Nyholm och Martin Ingelsson från Akademiska sjukhuset i Uppsala diskuterar den tidiga parkinsondiagnostikens möjligheter och eventuella värde i sin belysande artikel. Forskning kring tarmfloras inverkan på olika sjukdomar har varit livlig på senare tid, också i samband med Parkinsons sjukdom. Filip Schepers drar nytta av sin forskarerfarenhet i sin översikt över mikrobiomets eventuella roll för uppkomsten och utvecklingen av Parkinsons sjukdom. Epilepsi kan debutera i alla åldrar, är oftast en mycket viktig del av barnneurologens och neurologens vardag och kräver noggrann behandling. På grund av den höga incidensen och prevalensen och det varierande sjukdomsspektrumet berör epilepsi också allmänmedicin och andra specialiteter.

Reina Roivainen och Henna Jonsson redogör i sin kärnfulla artikel för de medel som vi i nuläget har till vårt förfogande för optimal behandling. Medan epilepsi hör till neurologins huvudfåra, består gruppen neuromuskulära sjukdomar av ett flertal relativt ovanliga, ofta ärftliga neurologiska entiteter. Framtida genterapier kommer att göra många av de här små subgrupperna speciellt intressanta i fortsättningen, och Bjarne Udd sammanfattar i sin artikel vad en läkare behöver veta om neuromuskulära sjukdomar i nuläget.

Neuropatologin är en oskiljaktig subdisciplin som kan gå som en röd tråd i neurologins utvecklingsskeden. Olli Tynninen, Liisa Myllykangas och Anders Paetau redogör för den finländska neuropatologins utveckling och hur den moderna neuropatologin möter utmaningen med den överväldigande komplexiteten i nervsystemet och dess patologier. Vi får också lite försmak av modern tillämpning av artificiell intelligens inom neurokirurgisk intensivvård vid traumatiska hjärnskador med Rahul Raj och Miikka Korja som skribenter. Till sist sluter vi cirkeln med stroke och en intervju med Markku Kaste. Mardy Lindqvist har samtalat med professorn emeritus, som har spelat en banbrytande internationell roll i forskningen kring omhändertagande av akut stroke.

Ett begrepp som myntades på Hjärnans decennium var neurofobi. Neurologin upplevdes som en svår och utmanande specialitet som fick medicine studerande och unga läkare att känna sig osäkra och obekväma inför sina neurologiska patienter. Med detta temanummer hoppas redaktionen kunna minska neurofobin lite grann bland läsarna och i bästa fall rubba balansen till "neurofilins" fördel. Vi vill rikta ett stort och hjärtligt tack till alla som har bidragit till numrets tillkomst.

**Lauri Soinne**, docent i neurologi, Helsingfors universitet

# Nya vindar inom akutbehandling av hjärninfarkt i Finland

SAMI CURTZE OCH PERTTU J. LINDSBERG

Behandlingen av hjärninfarkt har utvecklats kraftigt under de senaste 25 åren. Det är viktigt att känna igen en hjärninfarkt eftersom det finns effektiva behandlingar. Både trombolytisk behandling och mekaniskt avlägsnande av ocklusionen med intraarteriell kateter är mycket effektiva metoder när de sätts in korrekt. Det är viktigt att öka kunskapen om de vanligare symtomen vid cerebrovasculära händelser (cerebrovascular accident, CVA) bland allmänheten och inom primärvården, eftersom en patient med CVA ofta är smärtfri och inte kan ge akt på sina symtom eller tillkalla hjälp. Patienter med misstänkt CVA bör så snabbt som möjligt transporteras direkt från den prehospitala akutsjukvården till en akutmottagning. Det måste fastställas så fort som möjligt om det är en CVA eller en helt annan sjukdom. Akutbehandling av CVA innebär dock också risker, och därför är kompetent urval av patienter för akutbehandling i nyckelställning. Behandlingseffektiviteten är tidsberoende, men nya studier visar att tidsfönstret för rekanalisering hos vissa patienter kan vara så långt som ett dygn. Vid konstaterad CVA bör man utgående från en neurologisk undersökning bedöma om de förväntade fördelarna med behandlingen överväger riskerna. Förebyggande av komplikationer, adekvat och tidig sekundärprevention och effektiv målinriktad rehabilitering är också viktiga delar av den samlade behandlingen av hjärninfarkt.

## Inledning

Det krävs vaksamhet för att känna igen symtomen vid hjärninfarkt, eftersom smärta vanligen inte är kardinalsymtomet vid hjärninfarkt, till skillnad från vad som är fallet vid hjärtinfarkt. För tidig upptäckt av stroke använder den prehospitala akutsjukvården och nödcentralerna det korta screeningtestet FAST (Face Arm Speech Test), som är en enkel trepunktskala (tabell 1). Testet kan identifiera ungefär åtta av tio strokefall (1). Redan nödcentralen kan ge uppringaren anvisningar om testet per telefon, och centralen beslutar sedan snabbt om patienten behöver omedelbar överföring till akutmottagningen vid ett sjukhus.

### SKRIBENTERNA

**Sami Curtze** docent i neurologi, överläkare  
Neurologiska kliniken, HUS Neurocentrum

**Perttu J. Lindsberg**  
Professor i neurologi, överläkare  
Neurologiska kliniken, HUS Neurocentrum  
Avdelningen för neurovetenskaper, Clinicum,  
Helsingfors universitet

Tabell 1. FAST – ett screeningtest för att upptäcka akut stroke (1).

Face – Ansikte	Be personen le eller visa tänderna. Är ansiktet symmetriskt?
Arms – Arm	Be personen lyfta armarna och hålla kvar i fem sekunder. Sänker sig den ena armen?
Speech – Språk	Be personen upprepa en enkel mening eller namnge föremål. Är talet otydligt? Har personen svårt att hitta ord?
Time – Tid	Det är dags att ringa nödnumret 112. Det finns ingen tid att förlora. Anteckna tidpunkten när symtomen började.

Omedelbar transport till sjukhus är i dag allt oftare befogad, eftersom den moderna behandlingen av hjärninfarkt kan erbjuda allt fler patienter akutbehandling, som leder till rekanalisering av den tilltäppta hjärnartären och reperfusion av ischemisk hjärnvävnad. Rekanalisering syftar till att öppna ett tilltäppt

---

blodkärl genom att administrera ett läkemedel som upplöser tromben (trombolysbehandling) eller genom att avlägsna tromben endovaskulärt (trombektomi). Trombektomi är en interventionell radiologisk procedur som utförs under genomlysning.

Upplysningskampanjer har förbättrat identifieringen av de vanligaste alarmerande stroke-symtomen på befolkningsnivå. Det är viktigt att huvudsymtomen är välkända också inom primärvården, eftersom symtomen gör att en patient med CVA inte alltid kan tillkalla hjälp eller ens upptäcka sina symtom. Att en patient med akut CVA tar sig till en primärvårdsenhet är onödigt och fördröjer behandlingen, när den kliniska vårdkedjan borde leda direkt till en akutmottagning.

## Från forskning till modern akut behandling av hjärninfarkt

### *Trombolysbehandling*

Trombolysbehandling av hjärninfarkt med intravenös alteplas, det vill säga vävnadsplasminogenaktivator (tPA), inom tre timmar efter symtomdebuten godkändes officiellt i USA 1996 och i Kanada 1999, huvudsakligen baserat på studien NINDS-B (2). De europeiska studierna ECASS och ECASS-II samt studierna ATLANTIS A och B i USA visade negativa resultat, men när de analyserades tillsammans bekräftades det att behandlingen var säker och effektiv (3). Man lärde sig att utesluta patienter som i utgångsläget hade omfattande ischemi, att dosera läkemedlet med 0,9 mg/kg och att begränsa behandlingsfönstret till 4,5 timmar. I Helsingfors hade behandlingsmetoden lanserats för ocklusion av basilarartären redan 1995 (4), och Helsingforsmodellen för hjärninfarkter i det främre kretsloppet publicerades 1998 (5). Europeiska läkemedelsmyndigheten beviljade emellertid villkorat försäljningstillstånd för trombolysbehandling av hjärninfarkt inom ett tretimmarsfönster först 2002.

Sedan dess har effekten av trombolys upp till 4,5 timmar efter symtomdebuten visats i studien ECASS-III (6). I undergruppsanalyser av vissa studier bekräftade forskarna att trombolys hos en del patienter kan vara effektiv under ett ännu längre tidsfönster. Avancerade bildundersökningar (MRI- eller DT-perfusionsavbildning) kan skilja mellan infarktkärnan och det kritiskt ischemiska men återhämtningsbara vävnadsområdet (penumbra) mer än sex timmar efter sym-

tomdebuten, och i fall där debuten är oklar eftersom symtomen uppkommit under sömnen. Det senare demonstrerades i studien Wake-Up Stroke 2018, som randomiserade patienter som undersökts med magnetkameraundersökning för att särskilja mellan återhämtningsbar och permanent förstörd hjärnvävnadsvolym (separation av DWI- och FLAIR-sekvenser). I alteplasgruppen hänfördes 131/246 (53,3 %) av patienterna och i placebogruppen 102/244 (41,8 %) till kategorin god återhämtningsprognos med en statistiskt signifikant skillnad (7). Nackdelen var att det fanns indikationer på ökad dödlighet i alteplasgruppen, 4,1 % jämfört med 1,2 % i placebokontrollgruppen (oddskvot 3,38; 95 % konfidensintervall (KI) 0,92–12,52;  $p = 0,07$ ), men det fanns ingen signifikant skillnad i förekomsten av symtomatisk hjärnblödning (2,0 % vs 0,4 %, oddskvot 4,95; 95 % KI 0,57–42,87;  $p = 0,15$ ) (7).

Den multinationella, randomiserade, placebokontrollerade studien EXTEND undersökte säkerheten och effekten av intravenöst alteplas vid hjärninfarkt 4,5–9 timmar efter uppskattad symtomdebut (8). Vid perfusionsavbildning (DT eller MRI) ansågs penumbrans minimimått vara volymförhållandet 1,2 mellan området med hypoperfusion och infarktkärnan, när penumbrans volym var mer än 10 milliliter och infarktkärnans mindre än 70 milliliter. Studien avbröts före den planerade rekryteringen av 310 patienter efter publiceringen av de positiva resultaten från studien Wake-up Stroke (7). Efter 90 dagar visade 40/113 (35,4 %) av de alteplasbehandlade och 33/112 (29,5 %) av de placebobehandlade patienterna en utmärkt återhämtning (poängtalet 0–1 på den modifierade Rankinskalen [mRS]); skillnaden var signifikant (riskkvot standardiserad för ålder och NIHSS-poäng 1,44; 95 % KI 1,01–2,06;  $p = 0,04$ ). Symtomatisk hjärnblödning inträffade i sju fall (6,2 %) i alteplasgruppen och i ett fall (0,9 %) i placebogruppen (riskkvot standardiserad för ålder och NIHSS-poäng 7,22; 95 % KI 0,97–53,5;  $p = 0,05$ ) (8).

En metaanalys av kontrollerade prövningar som undersökte det sena tidsfönstret för trombolys vid hjärninfarkt (> 4,5 timmar från symtomdebut) färdigställdes 2019; den analyserade uppgifterna om 414 patienter (9). Ett utmärkt återhämtningsresultat vid 90 dagar (mRS 0–1) uppvisades hos 36,0 % av de trombolysbehandlade och 29,0 % av de placebobehandlade patienterna (standardiserat riskförhållande 1,86; 95 % KI

---

1,15–2,99,  $p = 0,011$ ). Utgående från resultaten drog forskarna slutsatsen att alteplas förbättrade patienternas chanser att uppnå utmärkt återhämtning, med beaktande också av den högre förekomsten av hjärnblödning i alteplasgruppen (5 % jämfört med mindre än 1 % i placebogrupper,  $p = 0,031$ ) (9).

Vid sidan av en timmes infusion av alteplas har nya studier också öppnat möjligheten att använda en engångsinjektion av tenecteplas (0,25 mg/kg) för att spara tid, eftersom evidens från patienter som behandlats med tenecteplas inte tyder på sämre behandlingsresultat under ett behandlingsfönster kortare än 4,5 timmar. Mer forskningsdata behövs ännu för patienter med ocklusion av en stor artär (10).

### *Trombektomi*

Trombolysstudier har visat att behandlingseffektiviteten förblir begränsad om det tilltappade blodkärlet är en artär med stor diameter, såsom a. carotis interna eller a. cerebri media, anterior eller posterior. År 2015 publicerades fem randomiserade kontrollerade studier av intraarteriell trombektomi. Resultaten stödde en omfattande introduktion av trombektomi och etablerade proceduren som en del av god medicinsk praxis vid behandling av ocklusion i de stora hjärnartärerna inom sex timmar efter symtomdebuten i många länder, bland annat i Finland (11). Detta markerade början på en komplex revolution inom nödcentralsverksamheten, den prehospitaleda akutsjukvården, akutmottagningarna och den interventionella radiologin för att avsevärt öka antalet ingrepp på alla universitetssjukhus.

Dessutom publicerades 2018 två randomiserade kontrollerade studier (DAWN, DEFUSE 3), där effekten av trombektomi vid ocklusion av de stora kärlen i främre kretsloppet undersöktes, med ett dröjsmål från symtomdebuten på mer än 6 och upp till 16–24 timmar (12, 13). Det har visat sig att den permanenta vävnadsförstörelsen vid hjärninfarkt framskrider långsamt hos en del patienter med ocklusion i de stora kärlen. Också i sådana fall kan ytterligare bildundersökningar (MRI-perfusion, DT-perfusion) användas för att undersöka om det fortfarande finns räddningsbar vävnad med kritisk ischemi för att den invasiva proceduren ska vara fortsatt effektiv. Även om endast en liten del av patienterna med hjärninfarkt uppfyllde inklusionskriterierna för studierna, påvisades en stor terapeutisk effekt av trombektomi för dem av ett lågt number-needed-to-treat-tal (NNT) på 2–4.

Om syrebristen har förstört hjärnvävnaden i ocklusionens vaskulära område, kan läget inte förbättras med trombektomi eller trombolys. Att öppna ocklusionen reparerar inte skadan utan sparar bara den del av vävnaden som fram till ingreppet har överlevt den ofullständiga cirkulationen. Den slutliga prognosen är ett kombinerat resultat av effekten av akuta behandlingar, undvikande av komplikationer och aktiv rehabilitering av kvarvarande symtom.

### *Hur kostnaderna påverkas av rekanalisering*

Internationella studier visar att endovaskulär behandling av hjärntrombos minskar kostnaderna för sjukhusbehandling. För varje funktionsnedsättning som undviks är de genomsnittliga besparingarna upp till 30 000 euro, och de indirekta kostnaderna för samhället i form av kvalitetsorienterade levnadsår beräknas vara så höga som 75 000 euro (14–17).

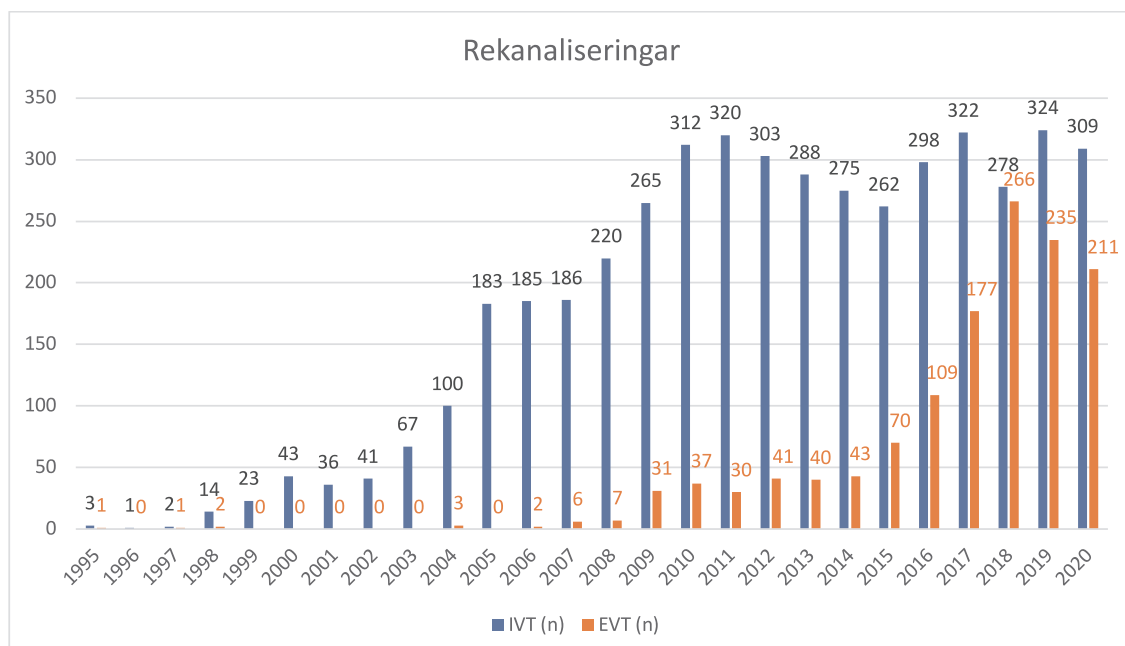
I Finland är kostnaden för en strokepatient i sluten vård cirka 70 000 euro per levnadsår (18). Den genomsnittliga förväntade livslängden för en strokepatient är åtta år (19). Kostnaden för en patient som blir kvar i sluten vård är således hundratusentals euro. Endovaskulär behandling minskar behovet av slutna vård med en tredjedel eller en fjärdedel (20).

### *Nuläget för rekanalisering*

När en patient inom den prehospitaleda akutsjukvården misstänks ha en akut CVA som kan kräva rekanalisering, ska patienten omedelbart transporteras till en akutmottagning där hjärnblödning kan uteslutas, trombolys kan ges och DT-angiografi kan utföras som rekommenderat för att upptäcka ocklusion av en stor artär. Den utveckling som beskrivits ovan, hur trombektomi- och trombolysstudier har påverkat internationella och nationella rekommendationer för god medicinsk praxis om större tidsfönster, har lett till ändrad praxis också för patienter med mer än sex timmar sedan symtomdebuten eller patienter som insjuknar under sömnen. Inom HUS har detta inneburit att det 2014 gjordes 275 trombolys och 43 trombektomier (som räddningsbehandling) och att siffrorna sex år senare 2020 var 309 trombolys och dessutom 211 trombektomier. (Figur 1).

Nu för tiden kommer cirka 1 500 patienter med akut stroke om året till Mejlans akutmottagning inom HUS för omedelbar bedömning av en neurolog. Baserat på forskningsdata





**Figur 1.** Antalet rekanaliseringar vid HUS 1995–2020  
IVT = Trombolys, EVT = Trombektomier

har det uppskattats att 22–24 per 100 000 personer och år lämpar sig för endovaskulär behandling (12, 13). Inom HUS specialupptagningsområde innebär detta 440–480 patienter per år.

Utökad bildiagnostik för att möjliggöra förlängt behandlingsfönster har återspeglats i endast något längre tidsförlust inom sjukhuset; tiden från ankomst till sjukhuset till artärpunktion är 23 minuter för trombolys (IQE 17–35) och mediantiden till trombektomi är 55 minuter.

Återhämtningen för trombolyspatienter har förbättrats med åren så mycket att en trombolyspatient i dag i genomsnitt är i bättre skick efter tre månader än en trombolyspatient för tio år sedan (figur 2).

### Akutbehandling i praktiken

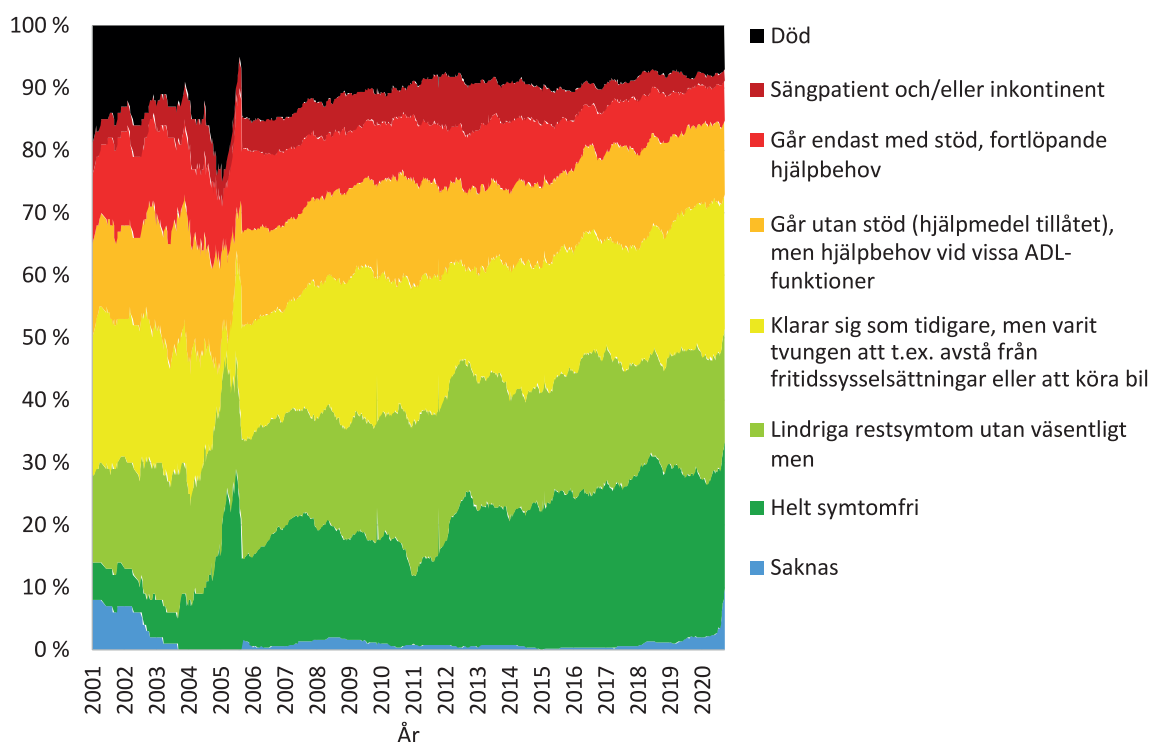
Behandlingsbeslutet gällande såväl trombolys av cerebral trombos som endovaskulär behandling bör fattas så snabbt som möjligt, eftersom effekten av behandlingen är mycket beroende av hur snabbt den sätts in (11, 21, 22). Sannolikheten att en del av den hotade hjärnvävnaden kan räddas minskar för varje minut. Trombektomi är en situation som kan jämföras med hjärt-lungräddning, där varje missad minut minskar den beräknade förväntade livslängden med en vecka (22).

Risken för symtomatisk hjärnblödning i samband med trombolys är cirka 2,4 procent (6).

Den sammanlagda komplikationsrisken vid trombektomi är cirka 15 procent, vilket inkluderar inte bara risken för hjärnblödning utan också de allmänna riskerna vid arteriella ingrepp och vaskulära komplikationer (23). Tidsfönstret för behandlingen (i början 3 timmar, senare 4,5 timmar) grundar sig på att nyttan av behandlingen efter tidsfönstret beräknas vara mindre än riskerna. De längre tidsfönstren som har påvisats i nya studier utgår från att man med hjärnperfusionsavbildning identifierar de patienter som har tillräckligt med räddningsbar hjärnvävnad.

### Prehospital akutsjukvård eller primärvårdsenhet

Om en person som har fått ett sjukdomsanfall konstateras ha symtom som tyder på akut CVA ska man genast ringa nödnumret 112, även om symtomen går över (TIA). Om en symptomatisk patient kommer till en akutmottagning där trombolysbehandling inte ges, ska närmaste neurologiska akutmottagning konsulteras med en gång. Patienten placeras i sängläge och ingenting får ges oralt för att undvika aspiration. Förhandsbesked från den prehospitala akutsjukvården eller konsultation från primärvården eller bådadera är viktiga för att bara de patienter som sannolikt får bättre behandlingsresultat transporteras till universitetssjukhusen. Dessutom används tiden innan patienten anländer till akutmot-



**Figur 2.** Hur patienter har återhämtat sig tre månader efter trombolysbehandling. För varje ny patient visas fördelningen av återhämtningen hos de föregående hundra patienterna i början av behandlingen från och med 1995 och framåt. Vänstra kanten av grafen visar återhämtningsfördelningen för de första hundra patienterna (de som behandlats mellan 1995 och 2001), medan högra kanten visar fördelningen för de hundra patienter som behandlades mellan 10.9.2020 och 31.12.2020. Av patienter som behandlats efter 2015 har 28 procent förutom trombolysbehandling också genomgått trombektomi.

tagningen för förberedelser inför ankomsten. Vilka läkemedel patienten använder kan kontrolleras i receptcentret, och journalanteckningar och tidigare laboratorievärden gör att anamnesupptagningen och genomgången av kontraindikationer för behandlingen går snabbare när patienten anländer. Så mycket bakgrundsarbete som möjligt ska alltså göras medan patienten transporteras.

#### *Akutsjukhusets jourpoliklinik*

Trombolysbehandling ges vid alla universitetssjukhus och kan vid behov ges vid alla centralsjukhus. Eftersom lämpligt patienturval och noggrann risk/nytta-bedömning kräver erfarenhet, har kriteriet i enlighet med Social- och hälsovårdsministeriets jourförordning varit att bedömningen av trombolysbehandling ska göras av en specialistläkare i neurologi som är insatt i trombolys (24,25). I förordningen anges det dock att beslut om behandlingsriktlinjerna vid behov också kan fattas via distanskonsultation. Flera centralsjukhus i Finland använder videokonsultation (Telestroke) med neurologjouren på Mejlans

sjukhus vid HUS för att bedöma om en patient är lämplig för trombolysbehandling. Bildundersökningar överförs till PACS-systemet vid HUS för utvärdering. Det görs cirka 600 sådana Telestroke-konsultationer årligen, och 150 av dem resulterar i trombolys.

Den inkommande patienten ska tas emot omedelbart och föras direkt till avbildningsrummet där laboratorieprover tas, patienten flyttas till avbildningsbordet, en komprimerad anamnes tas upp och patienten undersöks snabbt, standardiserat och målinriktat – allt detta så parallellt som möjligt. Datortomografi eller magnetkameraundersökning av hjärnan utförs vanligtvis tillsammans med en radiolog, även med tanke på eventuella kontraindikationer för trombolys. Den största fördelen med datortomografi av hjärnan jämfört med magnetkameraundersökning är att den är snabb. Fördelen med att undersökningen går snabbt är inte bara snabbare behandlingsbeslut, utan en patient med akut stroke kan vara rastlös, vilket vid magnetkameraundersökning ger rörelsesartefakter och dålig bildkvalitet.

Den viktigaste kontraindikationen är hjärnblödning, som oftast är lätt att upptäcka vid

---

bildundersökning. Datortomografibilden utan kontrastmedel kan också visa täthet i en stor hjärnartär, vilket tyder på färsk trombos. Det kan hända att en hjärninfarkt redan tydligt kan ses, och i så fall är skadan åtminstone till denna del redan permanent. För beslut om trombolys inom ett tidsfönster på 4,5 timmar räcker det vanligen med en DT-bild utan kontrastmedel av huvudet. Om längre tid har förflutit från symtomdebuten eller om patienten har vaknat med symtom och begynnelsestidpunkten är oklar, krävs DT-perfusionsundersökning som mäter hjärncirkulationen. Undersökningen kan användas för att särskilja hjärnvävnad som fortfarande kan räddas från vävnad som redan har gått förlorad (se ovan).

Trombolysbehandlingen inleds vanligtvis direkt på DT-bordet, och efter det följer DT-angiografi av hals- och hjärnkärlen. På så sätt framskrider man till en etiologisk utredning av den cerebrovasculära händelsen, exempelvis med tanke på halsartärstenos, men samtidigt identifieras ocklusioner i de stora hjärnartärerna som kan kräva trombektomi vid sidan av trombolys. Om trombolysbehandling är kontraindicerad utreds det ändå om patienten kan ha nytta av trombektomi, som för närvarande kan komma i fråga i upp till 24 timmar från symtomdebuten vid ocklusioner i främre kretsloppet och upp till 48 timmar vid basilär trombos. Mycket arbete har också på HUS lagts ner på att minska dröjsmålen inom sjukhuset, och Helsingforsmodellen för detta har spritt sig i världen (17). Att ytterligare minska tiden fram till trombolys inom sjukhuset (i dag cirka 20 minuter) medför risk för att viktiga kontraindikationer för trombolys eller alternativa diagnoser missas (26). Det tar för närvarande i genomsnitt ungefär 55 minuter att starta en trombektomi på vårt sjukhus, men målet är att minska tidsförlusten avsevärt.

Optimalt patienturval för rekanalisering är dock inte den enda faktorn som bidrar till bättre tillfrisknande. Snabba etiologiska utredningar, snabbt insatt effektiv sekundärprevention, behandling på strokeenhet och förebyggande och behandling av komplikationer till CVA samt vid behov multiprofessionell rehabilitering ger bättre återhämtning (27). Alla dessa är delfaktorer som tillsammans har förbättrat återhämtningen för strokepatienter samt minskat dödligheten, recidiven och förekomsten av allvarliga restsymtom. Därför är det lämpligt att också hänvisa patienter som faller utanför akutbehandling till den specialiserade vården. Utredningarna bör göras jourmässigt om det har gått mindre än två veckor sedan CVA-

symtomen (inklusive TIA) började. Om det har gått mer än två veckor är tidsbeställningsremiss oftast ett lämpligare alternativ.

## Den kliniska vårdkedjan nu och i framtiden

Endast en av fem patienter som den prehospitala akutsjukvården transporterar till Mejlans sjukhus vid HUS som kandidat för rekanalisering lämpar sig för trombolys, och en av sju för trombektomi. Ännu för tio år sedan var en av tre lämplig för trombolys. Effektiva akutbehandlingsmetoder och längre tidsfönster gör att fler patienter än tidigare kommer till universitetssjukhusen, men samtidigt slussas allt fler sådana patienter dit som inte lämpar sig för rekanalisering. För att inte överbelasta trombektomicentren måste målet med förhandsutredningarna (exempelvis telekonsultation) vara att patienter med låg potential att dra nytta av rekanalisering inte i onödan belastar universitetssjukhusen eller vid långa transportstäckor också den prehospitala akutsjukvården.

Metoder för att undvika överbelastning av tertiära centra och optimera vårdkedjan för patienten studeras flitigt runt om i världen. Det är ännu inte klarlagt om det är till nytta att transportera patienter med förmodad obstruktion av de stora hjärnartärerna direkt till ett center som ger trombektomibehandling, även om resan är längre, eller att först stanna vid en mer lokal akutmottagning, som kan ge snabb trombolysbehandling, och sedan med bildundersökningar bedöma om den fortsatta behandlingen kräver trombektomi. Randomiserade studier genomförs för närvarande för att avgöra vilken modell som är bäst (28).

Slutligen kan det noteras att rekommendationen God medicinsk praxis (<https://www.kaypahoito.fi/sv/gvr00022>) gör det lättare att sammanställa riksomfattande enhetliga rekommendationer för behandling av hjärninfarkt. Sjukvårdspersonal kan numera hitta behandlingsrekommendationer (på finska) för varje sjukvårdsdistrikt i tjänsten TerveyskyläPro (ett exempel: <https://ammattilaiset.terveyskyla.fi/oppaat-ja-valmennukset/hus-neu-avh-talon-tavat>) (27,29).

**Sami Curtze**  
[sami.curtze@hus.fi](mailto:sami.curtze@hus.fi)

**Perttu J. Lindsberg**  
[perttu.lindsberg@hus.fi](mailto:perttu.lindsberg@hus.fi)

*Inga bindningar*

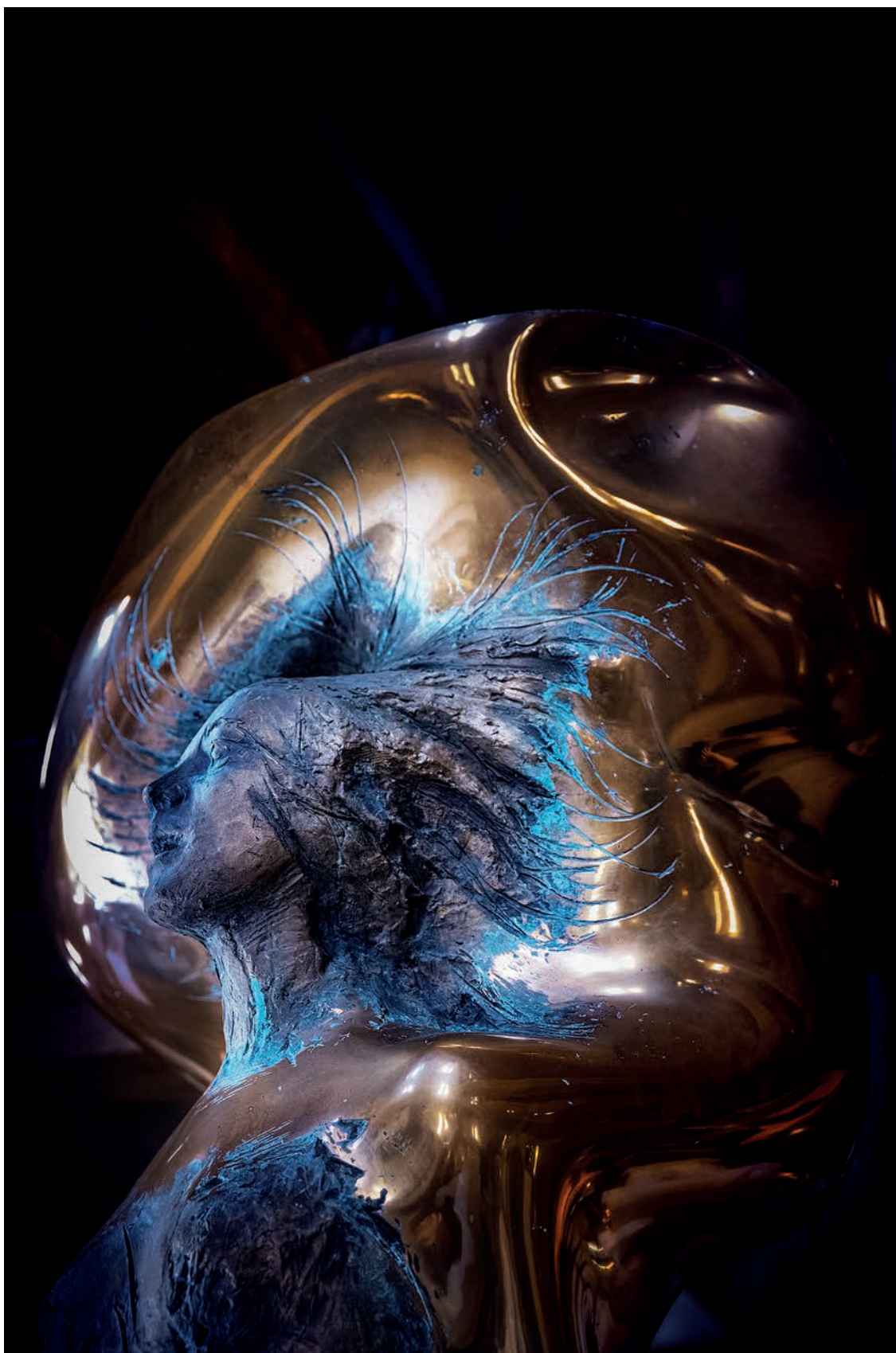
## Referenser

1. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. Januari 2003;34(1):71-6.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 14 december 1995;333(24):1581-7.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, ym. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 29 november 2014;384(9958):1929-35.
4. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Häppölä O, ym. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA*. 20 oktober 2004;292(15):1862-6.
5. Lindsberg PJ, Soenne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, ym. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. Juni 2003;34(6):1443-9.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, ym. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 25 september 2008;359(13):1317-29.
7. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, ym. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 16 augusti 2018;379(7):611-22.
8. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, ym. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 09 2019;380(19):1795-803.
9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 13 2019;394(10193):139-47.
10. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. Augusti 2019;50(8):2156-62.
11. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, ym. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 27 september 2016;316(12):1279-88.
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 04 2018;378(1):11-21.
13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, ym. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 24 januari 2018;0(0):null.
14. Shireman TI, Wang K, Saver JL, Goyal M, Bonafé A, Diener H-C, et al. Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2017;48(2):379-87.
15. Kunz WG, Hunink MGM, Sommer WH, Beyer SE, Meinel FG, Dorn F, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. *Stroke*. November 2016;47(11):2797-804.
16. Lobotesis K, Veltkamp R, Carpenter IH, Claxton LM, Saver JL, Hodgson R. Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in combination with IV t-PA compared with IV t-PA alone for acute ischemic stroke in the UK. *J Med Econ*. Augusti 2016;19(8):785-94.
17. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 17 september 2013;81(12):1071-6.
18. Meretoja A. PERFECT Stroke : PERFormance, Effectiveness, and Costs of treatment episodes in Stroke. Hoitoketjujen tehokkuus, vaikuttavuus ja kustannukset aivohalvauksipotilailla (webben). 19 augusti 2011 (hämtad 28 augusti 2018); Tillgänglig på <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/26460>
19. Meretoja A, Kaste M, Roine RO, Juntunen M, Linna M, Hillbom M, et al. Trends in treatment and outcome of stroke patients in Finland from 1999 to 2007. PERFECT Stroke, a nationwide register study. *Ann Med*. Juni 2011;43 Suppl 1:S22-30.
20. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, ym. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 23 april 2016;387(10029):1723-31.
21. Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. April 2014;45(4):1053-8.
22. Meretoja A, Keshkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 30 maj 2017;88(22):2123-7.
23. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *International Journal of Stroke*. 1 juni 2018;13(4):348-61.
24. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus. Valtioneuvoston asetus kiireellisen hoidon perusteista ja päivystyksen erikoisalakohtaisista edellytyksistä [Internet]. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus. 2017. Tillgänglig på [https://stm.fi/documents/1271139/5228951/VNA\\_p%0C3%A4ivystys\\_PM\\_22.8\\_2.pdf/c38ca925-a195-48a4-97d5-34935c16938c/VNA\\_p%0C3%A4ivystys\\_PM\\_22.8\\_2.pdf](https://stm.fi/documents/1271139/5228951/VNA_p%0C3%A4ivystys_PM_22.8_2.pdf/c38ca925-a195-48a4-97d5-34935c16938c/VNA_p%0C3%A4ivystys_PM_22.8_2.pdf)
25. FINLEX® - Statsrådets förordning om grunderna för brådskande vård och förutsättningarna för jour inom olika medicinska verksamhetsområden 583/2017 (internet). Justitieministeriet; (hämtad 18 mars 2021). Tillgänglig på <https://www.finlex.fi/sv/laki/alkup/2017/20170583>
26. Pihlasviita S, Mattila OS, Ritvonen J, Sibolt G, Curtze S, Strbian D, et al. Diagnosing cerebral ischemia with door-to-thrombolysis times below 20 minutes. *Neurology*. 7 augusti 2018;91(6):e498-508.
27. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Neurologiska föreningen i Finland r.f. Rekommendationen God medicinsk praxis: Hjärninfarkt och TIA (på webben). (hämtad 18 mars 2021). Tillgänglig på <https://www.kaypa-hoito.fi/sv/gvr00022>
28. Behrndt A, Johnsen SP, Valentin JB, Gude MF, Blauenfeldt RA, Andersen G, et al. TRIAGE-STROKE: Treatment strategy In Acute large vessel occlusion: Prioritize IV or endovascular treatment-A randomized trial. *Int J Stroke*. Januari 2020;15(1):103-8.
29. AVH-työryhmä H. TerveyskyläPro: HUS Neu AVH - Talon tavat (på webben, hämtad 20 mars 2021). Tillgänglig på <https://ammattilaiset/terveyskyla.fi/oppaat-ja-valmennukset/hus-neu-avh-talon-tavat>

## Summary

### *New winds in acute treatment of brain infarction in Finland*

*Treatment of acute stroke has developed strongly during the past 25 years. It has become most important to suspect and diagnose stroke symptoms as quickly as possible. Immediate recanalization therapies, both intravenous thrombolytic therapy and endovascular retrieval of persisting occluding thrombus in a major cerebral artery can in many patients reverse debilitating symptoms and accomplish return to normal life. The real challenge is for the patient and close ones to recognize the symptoms and call 112, which is equipped to suspect stroke and activate immediate emergency medical system. After transportation, the key investigation is computed tomography, which often can detect large artery occlusions that may need endovascular mechanical thrombectomy.*



Jeanne d'Arctic. Skulptur av Laila Pullinen (Foto: Cata Portin, med tillstånd av Jean Ramsay).

---

# Stroke i små kärl – påverkas förebyggande insatser?

SUSANNA MELKAS OCH JUKKA PUTAALA

---

Var femte hjärninfarkt orsakas av småkärlssjukdom. Än så länge är kunskapen om hur man förebygger småkärlssjukdom bristfällig, trots att sjukdomen är en viktig folkhälsofråga när det gäller kognitiv försämring och demens. De nya metoderna för bildanalys, inklusive automatiserade metoder för att skatta den totala bördan av hjärnförändringarna, kommer att underlätta interventionsstudier och möjliggöra utveckling av specifika terapiformer.

Ischemisk stroke orsakad av blockering av små kärl blir en uteslutningsdiagnos efter att datortomografi (DT)- eller magnetkameraundersökning (MRT)-angiografi inte har påvisat signifikanta stenoser i de stora eller medelstora kärlen och efter att hjärtundersökningar har uteslutit en kardiell embolikälla. Blockeringen kan vara lokaliserad subkortikalt, men sekundärprofylaxen kräver i alla fall inga kirurgiska interventioner på halskärlen, inga kardiella ingrepp och inte heller antikoagulation. Ska man då göra något annat än att sätta in samma sekundärprofylaktiska mediciner som vid stroke i stora och medelstora kärl?

## Betydelsen av småkärlssjukdom

Subkortikal infarkt är oftast en akut ischemisk manifestation av småkärlssjukdom. I bakgrunden finns då i de allra flesta fall en mer utbredd patologi i kärlbädden i hjärnan, där arterioler blir förträngda, elongerade och slutligen utplånade. Småkärlssjukdom orsakar

en fjärdedel av ischemiska infarkter, fördubblar risken för förnyad infarkt och orsakar 45 procent av demenssjukdomar (1). Den bidrar till att en subklinisk Alzheimers sjukdom avancerar tidigare till demens, vilket dokumenterades i Nun Study redan på 1990-talet (2). Sjukdomen är utbredd; i den populationsbaserade kohorten av Framingham study, med medelåldern 62 år, hade 14 procent av patienterna utbredda vitsubstansförändringar (3). Över 80 procent av personer över 80 år har haft minst en lakunär infarkt (4).

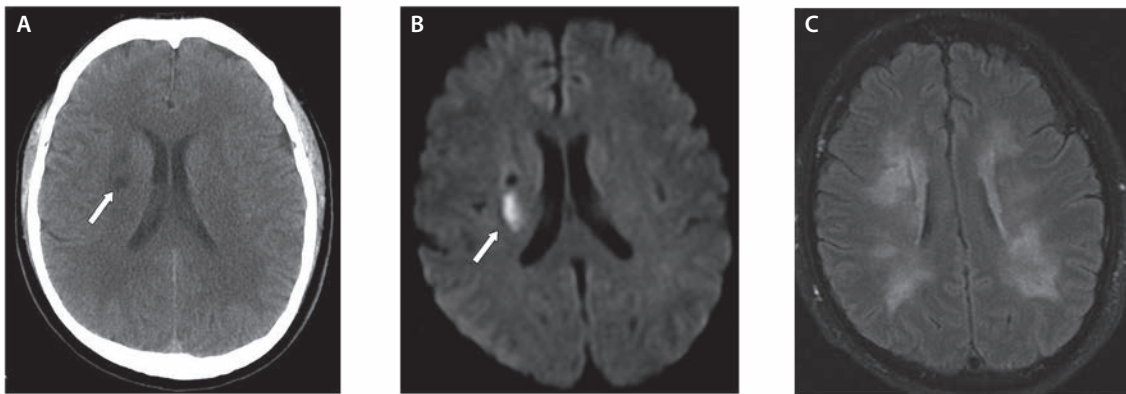
Enligt det internationella STRIVE-konsortiet (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) innefattar de neuroradiologiska MRT-fynd vid småkärlssjukdom utöver subkortikala infarkter vitsubstansförändringar (figur 1), mikrohemorragier, förstörade perivaskulära rum och atrofi (1). Subkortikal infarkt i kronisk fas kallas lakunär infarkt eller ”*lacune of presumed vascular origin*” enligt STRIVE. Latent småkärlssjukdom är benämningen för tillstånd, där man upptäcker radiologiska fynd innan patienten har fått motsvarande kliniska symtom. Cerebral amyloidangiopati är den hemorragiska formen av småkärlssjukdom, med kortikalt lokaliserade mikrohemorragier som dominerande MRT-fynd.

Med termen lakunära syndrom har man traditionellt beskrivit de specifika symtombilder som har ansetts typiska för lakunära infarkter: ren motorisk stroke, ren sensorisk stroke och sensomotorisk stroke. Risken för felaktig etiologisk klassificering är dock stor om man bedömer infarkttypen enbart på kliniska grunder. Det finns dokumentation på att man endast hos hälften av patienter som har diagnostiserats med lakunära syndrom har kunnat bekräfta subkortikal infarkt vid MRT

### SKRIBENTERNA

**Susanna Melkas** är biträdande professor (neurologisk rehabilitering) vid Helsingfors universitet och arbetar som överläkare på HUS Neurologiska kliniken, Nordenskiöldsgatan.

**Jukka Putaala** är docent vid Helsingfors universitet och arbetar som avdelningsöverläkare på strokeenheten vid Helsingfors universitetssjukhus samt som klinisk forskare.



**Figur 1.** Tre bilder från en medelålders patient som kom till jourpolikliniken med akuta symtom i vänster hand.  
**A.** En kronisk subkortikal lakunär infarkt synlig vid DT.  
**B.** En färsk subkortikal infarkt synlig vid diffusions-MRT.  
**C.** Konfluerande vitsubstansförändringar i FLAIR-sekvens (fluid attenuated inversion recovery).

med diffusionssekvenser, medan den ischemiska lesionen hos resten har funnits kortikalt eller diffusions-MRT rentav har varit negativ (5). Dessutom tar de här beskrivningarna av lakunära syndrom inte hänsyn till kognitiva symtom.

### Utmaningar med studier av småkärlssjukdom

I studien SCANS (St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke) följde man upp 99 patienter med medelåldern 69 år i fem år efter en symtomatisk lakunär infarkt (6). Som utvärderingsmått hade man följande MRT-markörer: förändring i lakunernas volym, vitsubstansförändringar och förstörade perivaskulära rum samt genomsnittlig permeabilitet och nedsatt fraktionell anisotropi i diffusions-tensor-MRT. Trots sedvanlig sekundärprofylax konstaterades progression avseende alla MRT-fynd förutom förstörade perivaskulära rum. Bara 3 procent av patienterna fick symtom på en ny lakunär infarkt inom fem år, men 27 procent hade nya lakunära infarkter synliga på MRT och 8 procent hade över tre nya lakunära infarkter. De som hade nya lakunära infarkter försämrades i sina exekutiva funktioner.

Som många andra studier om småkärlssjukdom handlar den här om den specifika situationen att patienten redan har en långt framskriden småkärlssjukdom med konfluerande vitsubstansförändringar. Även LADIS-studien (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) har visat att konfluerande vitsubstansförändringar fördubblar risken för att patienten förlorar sin självständighet i sin

vardag inom tre år (7). Interventioner måste därför helt enkelt ske tidigare. När patienten är högst i medelåldern går det fortfarande att förebygga den patologiska processen, och därför betonar WHO i sina behandlingsanvisningar tidig kontroll och behandling av blodtryck. Förebyggande insatser har betydelse även för andra organ än hjärnan, eftersom småkärlssjukdom är systemisk till sin natur och hjärta, njure och retina kan påverkas på liknande sätt.

De kända vaskulära riskfaktorerna (hypertoni, dyslipidemi, diabetes och rökning) är förstas väsentliga även för småkärlssjukdom, men patofysiologin vid småkärlssjukdom är ändå annorlunda än i stora och medelstora kärl. Den innefattar utöver arterioskleros även endotel-dysfunktion, oxidativ stress, ökad permeabilitet i blod-hjärn-barriären och inflammation (1). Detta försämrar också den så kallade glymfatiska cirkulationen, vilket leder till ackumulering av slaggprodukter i hjärnvävnaden, bland annat amyloidplack (8). Vaskulär dynamik inklusive det venösa flödet är betydelsefull vid småkärlssjukdom: exempelvis lungsjukdom eller sömnapné kan orsaka stas och annan skadlig påverkan på venerna (9).

Till följd av av denna komplexitet och på grund av att det tar lång tid (upp till tiotals år) innan de patologiska hjärnförändringarna utvecklas till den grad att de kan visualiseras med sedvanliga metoder har småkärlssjukdomen varit en utmaning för forskarna. Först den sena fasen av sjukdomen har givit sig till känna både kliniskt och radiologiskt, och då är det ingen optimal tidpunkt längre att göra interventionsstudier. Vidare har den

---

etiologiska klassificeringen av infarkter, som det nämns ovan, inte varit problemfri när det gäller subtypen småkärlssjukdom, vilket har försvårat tolkningen av resultat.

Under de senaste åren har det utvecklats metoder för att upptäcka begynnande neuro-radiologiska fynd förenliga med småkärlssjukdom och för att uppskatta den totala bördan av sjukdomen (10, 11). Det här är väsentligt för interventionsstudier, likaså det att man utvecklar noggrannare och mer specifika metoder för kognitiv testning. Även förankring av STRIVE-kriterierna är en viktig förutsättning för att kunna utföra jämförbara studier.

### Etiologiska undersökningar vid subkortikal infarkt

När en patient kommer in med symtom förenliga med en mindre stroke, det vill säga med låga symtompöäng enligt NIH Stroke Scale (12), eller transitorisk ischemisk attack (TIA) gör man praktiskt taget samma primära etiologiska undersökningar som vid svårare stroke. En mindre stroke kan vara en kortikal eller en subkortikal infarkt och i båda fallen är det viktigt att utesluta förträngningar i halskärnen och kardiell embolikälla. Subkortikal infarkt kan orsakas av kardiell eller arteriell embolism även om det är mindre sannolikt; cirka 10–15 procent av subkortikala infarkter brukar kunna härledas till embolism enligt genomgång av individuella studier och metaanalyser. I en experimentell djurmodell hamnade dessutom mindre än 6 procent av emboli injicerade i karotisartären i subkortikala kärl (1). Å andra sidan är det med tanke på småkärlssjukdomens systemiska natur och riskfaktorerna inte ovanligt att patienten har påverkan på både hjärta och hjärna, och hjärtpåverkan kan möjligtvis ta sig uttryck i förmaksflimmer.

Hos yngre patienter (< 50 år) som har subkortikal infarkt måste man alltid anstränga sig för att skaffa sig en uppfattning om patientens totala bördan av småkärlssjukdom och även hålla vissa sällsynta sjukdomar i minnet. MRT måste göras med hemorragisekvenser (helst *susceptibility weighted imaging*, SWI) för att se mängden av mikrohemorragier. Om den totala bördan är stor hos en yngre patient, framför allt om patienten inte röker, rekommenderas 3T MRT av hjärnans artärer för att se eventuella tecken på vaskulit. Även om vaskulit i de små kärlen inte kan visualiseras med den metoden, kan man ibland se förändringar även i de större kärlen. Etiologiska

undersökningar kan innefatta analys av ryggmärgsvätska för att hitta tecken på vaskulit, konsultation av ögonläkare vid misstanke om HERNS (*hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke*) och konsultation av klinisk genetiker, framför allt om patienten har positiv släktanamnes. Genetiska tester kan tas antingen som enstaka, riktade tester för exempelvis Fabrys sjukdom, CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) eller COL4A1 (*collagen type IV alpha 1*) eller som panel i de fall där en klinisk genetiker rekommenderar det. Det bör beaktas att yngre patienter med akut subkortikal infarkt och typ 1-diabetes kan ha relativt svåra manifestationer av sporadisk småkärlssjukdom trots sin unga ålder (13). Dessutom har patienter med typ 1-diabetes utan neurologiska symtom i flera fall konstaterats ha tecken på latent småkärlssjukdom (14).

Om en yngre patient med etablerad etiologi för stroke har tecken på småkärlssjukdom, är det bäst att även då göra de ovan nämnda undersökningarna för att motivera patienten att göra de förändringar i levnadsvanorna som behövs för att hejda den ogynnsamma utvecklingen.

### Aktuell behandling vid subkortikal infarkt

#### *Intravenös trombolys*

Subkortikal infarkt kan väl uppfylla kriterierna för intravenös trombolysbehandling (symtompöäng enligt NIH Stroke Scale minst 3), och då ska behandlingen ges inom 4,5 timmar efter symtomdebut. Om patienten samtidigt har utbredda vitsubstansförändringar eller mikrohemorragier eller bådadera kan risken för blödningskomplikation vara förhöjd, men de här fynden är i sig ingen kontraindikation för trombolys (15). Vitsubstansförändringar kan evalueras med DT, och ännu mer exakt med automatiserad bildanalys som är på väg att bli klinisk praxis (16). Däremot visualiseras mikrohemorragier inte med DT, och därför tas beslutet i praktiken oftast utan kännedom om eventuella mikrohemorragier utifrån patientens helhetssituation. Det har föreslagits att multipla små prickiga vitsubstansförändringar skulle vara associerade med cerebral amyloidangiopati och därmed med ökad hemorragirisk (17), men prickiga förändringar visualiseras inte heller optimalt med DT. Ändå anses MRT inte obligatorisk



---

i dessa sammanhang, bara för att evaluera eventuella mikrohemorragier, för dröjsmål i sig ökar hemorragirisken.

### *Antitrombotisk behandling*

När trombolyskriterierna inte uppfylls, och när man inte kan hitta en kardiell embolikälla, sätter man in *dual antiplatelet therapy* (DAPT), det vill säga klopido­grel tillsammans med acetylsalicylsyra, som antitrombotisk behandling i den akuta fasen av minor stroke. Klopido­grel ges först i laddningsdosen 300 mg och därefter 75 mg dagligen tills vidare. Vid sidan om klopido­grel ges 100 mg acetylsalicylsyra daligen i 21 dagar och därefter fortsätter patienten endast med klopido­grel. Denna praxis baserar sig på resultaten från trials CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events; (18) och POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke Trial; (19).

Nyttan med DAPT i den akuta fasen är att det anses minska risken för tidig neurologisk försämring, så kallad *early neurological deterioration* (END), vilket annars kan vara typiskt för lakunära syndrom (fluktuerande förlopp). Behandlingstiden begränsas till 21 dagar på grund av att hemorragirisken därefter ökar. Till exempel studien Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3; 20) visade ökad hemorragirisk vid långtidsbehandling med acetylsalicylsyra och klopido­grel. Å andra sidan höjs det röster för att man på grund av hemorragirisken helt och hållet ska undvika kombinationen acetylsalicylsyra och klopido­grel hos patienter med småkärlsinfarkt (21). Viktigast är dock att bedöma riskerna gentemot nyttan individuellt som vid trombolysbeslut.

Kombinationen acetylsalicylsyra och dipyridamol kan också väljas som antitrombotisk behandling vid småkärlssjukdom. I flera studier har cilostazol framförts som ett alternativ som har både antitrombotisk och vasodilaterande effekt, men med mindre påverkan på blödningstiden än DAPT (4). Cilostazol saknar än så länge försäljningstillstånd i Finland, men flera studier pågår för att påvisa dess effekt.

### *Antikoagulation*

När kardiell embolikälla har konstaterats hos en patient med småkärlssjukdom, väljs antikoagulation enligt allmän praxis förutom att cerebral amyloidangiopati anses som kontraindikation för antikoagulation (15). Nya orala

antikoagulanter, främst apixaban, kunde erbjuda möjlighet till reducerad antikoagulation för patienter med utbredd småkärlssjukdom, men än så länge saknas dokumentation om detta. Pågående randomiserade kontrollerade studier kommer att ge mer insikt om vilken betydelse bakomliggande småkärlssjukdom potentiellt har för insättande och återinsättande av antikoagulation efter hemorragisk infarkt eller intracerebral blödning (22).

### *Blodtryckssänkande behandling*

När det gäller blodtrycket är behandlingen densamma som vid infarkter i övrigt och den bör följa rekommendationerna för God medicinsk praxis (23, 24). I SPS3-studien (25) konstaterades det att det mer intensiva blodtrycksmålet (systoliskt blodtryck mindre än 130 mmHg) minskade risken för hemorragisk stroke med cirka 63 procent jämfört med det systoliska blodtrycksmålet 140–149 mmHg, men inte för total stroke (kombinerad ischemisk och hemorragisk stroke).

Effekten av blodtrycksbehandling på vitsubstansförändringar framgår tydligt i fyra studier. I studien PROGRESS-MRI (26) minskade kombinationsbehandling med perindopril och indapamid incidensen av nya vitsubstansförändringar när det systoliska blodtrycket sjönk i genomsnitt med 11 mmHg. I studien 3C Dijon (27) minskade progressionen av vitsubstansförändringar hos alla dem som medicinerade med blodtrycks­­sänkande medel. Studien ACCORD MIND (28) hade en kohort av typ 2-diabetiker, hos vilka progressionen av vitsubstansförändringar minskade när blodtrycket sänktes till nivån  $\leq 120/65$  mmHg. Och slutligen minskade progressionen av vitsubstansförändringar i SPRINT MIND (29) mer i de fall när det systoliska blodtrycket sänktes till nivån  $\leq 120$  mmHg jämfört med nivån  $\leq 140$  mmHg. Dock konstaterade man samtidigt att hjärnans totalvolym minskade lite mer i den grupp som fick mer intensiv behandling. Ytterligare analyser pågår avseende detta.

Konfluerande vitsubstansförändringar associeras till risk för hypoperfusion vid hypotoni, framför allt nattetid, vilket kan leda till progression av vitsubstansförändringarna och nedsatta kognitiva funktioner samt även ge upphov till TIA-symtom och nya infarkter. Man kan därför godkänna något högre målnivå för blodtrycket hos vissa patienter (upp till 150/90 mmHg oavsett ålder, hos diabetiker upp till 140/90 mmHg vid professionell mätning).

---

### *Behandling av dyslipidemi*

Statinbehandling ska sättas in enligt samma principer som hos övriga infarktpatienter, även om dokumentationen om dyslipidemi och dess behandling vid småkärlssjukdom inte är helt okontroversiell. Under en treårs-uppföljning i LADIS (7) var lågt HDL och förhöjda triglycerider associerade med incidensen av lakunära infarkter, men inte med progressionen av vitsubstansförändringar. I studien Regression of Cerebral Artery Stenosis (30) bromsade statinbehandling progressionen av vitsubstansförändringar hos dem som hade utbredda förändringar från början, och samtidigt minskade incidensen av subkortikala infarkter i hela kohorten. Två andra studier som har undersökt effekten av statinbehandling på vitsubstansförändringar har gett motstridiga resultat: Studien Vitamins To Prevent Stroke (VITATOPS-MRI; 31) visade att behandlingen bromsade progressionen, medan studien Cardiovascular Health Study (32) visade en ökning av vitsubstansförändringar i en undergrupp som hade utbredda förändringar från början. I SPARCL-studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; 33) hade alla undergrupper oavsett infarktetiologin nytta av statinbehandling, mätt i incidensen av nya anfall av stroke och kardiovaskulära incidenter.

De motstridiga resultaten kan bero på att långt framskriden småkärlssjukdom ofta är associerad med flera olika faktorer som metabola förändringar, polyfarmaci och utbredd komorbiditet. På liknande sätt har man konstaterat att statinbehandling inte ger patienter med långt framskriden hjärtsvikt, njursvikt eller demenssjukdom någon fördel.

### *Livsstilsinterventioner*

Betydelsen av levnadsvanor för hjärt-kärlsjukdomar är allmänt erkänd, men det har varit svårt att ge specifika råd om till exempel fysisk aktivitet på grund av begränsad dokumentation. Vägledning kan man ändå få genom WHO:s allmänna rekommendation för fysisk aktivitet som nyligen har uppdaterats (34): för vuxna i åldern 18–64 år rekommenderas 150–300 minuter rask motion eller 75–150 minuter ansträngande motion per vecka. Ytterligare ska man träna muskelstyrka och förbättra rörelsekontrollen minst två gånger i veckan. För vuxna från 65 år uppåt är tidsrekommendationen densamma, och det rekommenderas ytterligare träning av balans och muskelstyrka minst tre gånger i veckan.

Effekten av motion på vitsubstansförändringar har hittills undersökts i två uppföljningsstudier med små populationer och relativt kort uppföljning. I Brain Power Study (35) följdes 155 patienter upp i ett år. Det konstaterades att motion minskade progressionen av vitsubstansförändringar, men fyndet korrelerade inte med resultat i kognitiva tester av exekutiva funktioner. I Brain in Motion Study (36) med 25 patienter visade motion ingen effekt på vitsubstansförändringar under den korta uppföljningen på sex månader.

Bevis på motionens gynnsamma effekt på kognitiva funktioner har däremot visats i flera studier, inklusive FINGER-studien (37), där motion tillsammans med andra interventioner (grupphandledning, dietintervention, kontroll av riskfaktorer och kognitiv träning) minskade incidensen av kognitiv försämring. De nyligen publicerade rekommendationerna för att förebygga Alzheimers sjukdom (38) handlar i stort sett om vaskulära riskfaktorer, vilket är logiskt med tanke på interaktionen mellan Alzheimers sjukdom och småkärlssjukdom.

### *Andra interventioner*

Intensifierad kontroll av hyperglykemier bromsade inte progressionen av vitsubstansförändringar i studien ACCORD MIND, även om progressionen i LADIS var associerad med blodsockernivå och diabetes (7, 28).

Hyperhomocysteinemi har varit i fokus som potentiellt mål för behandling i småkärlssjukdom, men dokumentationen har varit begränsad. Temat har på nytt blivit aktuellt i och med rekommendationerna för att förebygga Alzheimers sjukdom (38), där homocysteinsänkande behandling med B12-vitamin eller folsyra eller bådadera rekommenderas för dem som har hyperhomocysteinemi.

### **Framtida behandlingar, pågående studier**

Interventionsstudier som behandlar småkärlssjukdom, både nyligen avslutade och pågående, har nyligen sammanfattats av Smith och Markus, 2020 (4). Studier med fokus på lakunär infarkt handlar om cilostazol, högintensiv motion och *remote ischemic conditioning* (RIC; 39), det vill säga en metod där man genom att upprepa ischemi och reperfusion i en extremitet försöker sätta i gång kroppens eget försvar mot ischemisk skada i hjärnan. Studierna med fokus på kronisk

**Tabell 1.** Behandling av en hjärninfarktpatient med småkärlssjukdom.

<b>Intravenös trombolys</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enligt allmänna föreskrifter: om NIHSS minst 3, högst 4,5 timmar gått efter symtomdebut och inga kontraindikationer finns.</li> <li>– Långt framskriden småkärlssjukdom (t.ex. konfluerande vitsubstansförändringar) är inte absolut kontraindikation. Risken ska bedömas individuellt.</li> </ul>
<b>Antitrombotisk behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Om symtampoäng NIHSS* högst 3:</b> DAPT** (acetylsalicylsyra + klopidogrel) i 21 dagar och därefter klopidogrel.</li> <li>– <b>Om NIHSS minst 4:</b> klopidogrel ensamt eller acetylsalicylsyra + dipyridamol.</li> </ul>
<b>Antikoagulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cerebral amyloidangiopati är kontraindikation för antikoagulation.</li> <li>– I övrigt sätts antikoagulation in enligt allmänna föreskrifter.</li> </ul>
<b>Behandling av högt blodtryck</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enligt allmänna föreskrifter. Viktigt att behandla tidigt när det behövs, redan i medelåldern i förebyggande syfte.</li> <li>– Å andra sidan försiktighet i behandling av patienter som redan har konfluerande vitsubstansförändringar för att undvika hypotoni.</li> </ul>
<b>Livsstilsinterventioner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Motionsrekommendation uppdaterad av WHO 2020: 150–300 minuter i veckan.</li> </ul>
<b>Annat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandling av dyslipidemi och diabetes enligt allmänna föreskrifter.</li> <li>– Behandling av depression/nedstämdhet med låg tröskel (främst selektiva serotoninåterupptagshämmare).</li> <li>– Vid bekräftad hyperhomocysteinemi sätts homocysteinsänkande behandling in.</li> </ul>

\* NIHSS; symtampoäng på National Institute of Health stroke scale.

\*\* DAPT; double antiplatelet therapy.

småkärlssjukdom kan indelas i fem kategorier: levnadsvanor, strategier för att kontrollera vaskulära riskfaktorer, nya läkemedel, RIC och interventioner för att minska ackumulering av amyloid i cerebral amyloidangiopati. De aktuella läkemedlen inkluderar telmisartan och rosuvastatin i kombination samt bland annat amlodipin, losartan, atenolol, allopurinol och tadalafil.

### Hur påverkas rehabilitering?

Det är viktigt att inte negligera de övriga tecknen på småkärlssjukdom hos en patient med subkortikal infarkt eftersom den totala bördan avgör prognosen framför allt ur kognitiv synvinkel (11). Det är också viktigt att inte negligera tecken på småkärlssjukdom hos framför allt en yngre patient som har en hjärninfarkt orsakad av något annat än småkärlssjukdom, till exempel halskärlsdissektion. Återhämtningen och rehabiliteringen kan nämligen kompliceras av de kognitiva och neuropsykiatriska konsekvenser som associeras framför allt med småkärlssjukdom. Småkärlssjukdom drabbar specifikt exekutiva funktioner (7, 11) och till exempel nedsatt

initiativförmåga försvårar ofta rehabiliteringen. Till och med subtila förändringar i exekutiva funktioner kan vara betydelsefulla för patienter som är i arbetslivet, framför allt i informationsintensivt arbete, genom att de ökar risken för depression och utmattning. Dessa patienter kan, utöver neuropsykologisk rehabilitering i början, behöva psykologiskt stöd och uppföljning till exempel via företagshälsovården för att undvika problem.

Äldre infarktpatienter med småkärlssjukdom kan lätt få delirium under de första veckorna efter stroke och de har ökad risk att drabbas av en specifik form av geriatrisk depression kallad *depression-executive dysfunction syndrome* (40). Selektiva serotoninåterupptagshämmare är förstahandsval även för denna typ av depression. Delirium associeras med ökad risk att få demensdiagnos tre månader efter infarkt.

### Till slut

Utän att medikalisera kan man säga att stroke i små kärl, i de fall där man har kunnat bekräfta subkortikal lokalisering, betyder mer än stroke och att det ur ett folkhälsoperspektiv

är viktigt att uppmärksamma detta. Vi måste bli bättre på att i god tid avbryta den process som leder till utbredd småkärlssjukdom för att hejda den globala demensökningen. Så länge som det inte finns någon specifik molekylär lösning måste vi effektivt använda den kunskap vi har om betydelsen av levnadsvanor, inklusive motion, samt betydelsen av medicinsk kontroll av vaskulära riskfaktorer tillräckligt tidigt, redan i medelåldern. För att hitta molekylära lösningar pågår interventionsstudier på flera håll. Det viktigaste i fråga om folksjukdomar är ändå att utan att skrämna få folk att göra något för sin hälsa: ”Ask not what your brain can do for you, ask what you can do for your brain.”

**Susanna Melkas**  
susanna.melkas@hus.fi

**Jukka Putaala**  
jukka.putaala@hus.fi

#### Bindningar:

*Susanna Melkas, arrangör av 30:e Paulo Foundation international medical symposium, oktober 2021.*

*Jukka Putaala, ordförande i Finlands hypertensionsförening r.f.*

#### Referenser

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, et al; Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–38.
2. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813–7.
3. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010;41:600–6.
4. Smith EE, Markus HS. New treatment approaches to modify the courses of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 2020;51:38–46.
5. Asdagh N, Jeerakathil T, Hameed B, Saini M, et al. Oxfordshire Community Stroke Project Classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts. *Stroke* 2011;42:2143–8.
6. Zeestraten EA, Lawrence AJ, Lambert C, Benjamin P, et al. Change in multimodal MRI markers predicts dementia risk in cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017;89:1869–76.
7. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32:577–88.
8. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science* 2020;370:50–6.
9. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2009;40:S48–52.
10. Jokinen H, Conçalves N, Vigário R, Lipsanen J, et al. Early-stage white matter lesions detected by multispectral MRI segmentation predict progressive cognitive decline. *Front Neurosci* 2015;9:455.

11. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, et al. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline. *Stroke* 2020;51:170–8.
12. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–70.
13. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011;76:1831–7.
14. Thorn LM, Shams S, Gordin D, Liebkind R, et al; FinnDiane Study Group. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:327–30.
15. Pasi M, Cordonnier C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 2020;51:47–53.
16. Pitkänen J, Koikkalainen J, Nieminen T, Marinkovic I, et al. Evaluating severity of white matter lesions from computed tomography images with convolutional neural network. *Neuroradiology* 2020;62:1257–63.
17. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2016;86:505–11.
18. Wang Yo, Wang YI, Zhao X, Lipiung L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2013;369:11–9.
19. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *NEJM* 2018;379:215–25.
20. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA; SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *NEJM* 2012;367:817–25.
21. Mok V, Kim J. Prevention and treatment of small vessel disease. *J Stroke* 2015;17: 111–22.
22. Charidimou A, Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, Cordonnier C, et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach. *Int J Stroke* 2018;13:117–20.
23. Hjärtinfarkt och TIA. God medicinsk praxis-rekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Neurologiska föreningen i Finland rf. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2020 (hämtad 18.11.2020). Tillgänglig på: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
24. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (hämtad 1.9.2020). Tillgänglig på: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
25. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, et al; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15.
26. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644–50.
27. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266–73.
28. de Havenon A, Majersik JJ, Tirschwell DL, McNally JS, et al. Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics. *Neurology* 2019; 92:e1168–75.
29. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, et al. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA* 2019;322:524–34.
30. Mok V, Lam W, Fan Y, Wong A, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: post-hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol* 2009;256:750–7.
31. Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, Schmidt R, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities neurotherapeutics. *Neurotherapeutics* 2014;11:606–11.

- 
32. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005;36:56–61.
  33. Amarenco P, Benavente OR, Goldstein LB, Callahan A, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405–09.
  34. WHO 2020: Every move counts towards better health – says WHO. <https://www.who.int/news/item/25-11-2020-every-move-counts-towards-better-health-says-who>
  35. Bolandzadeh N, Tam R, Handy T, et al. Resistance training and white matter lesion progression in older women: exploratory analysis of a 12-month randomized controlled trial. *J Am Ger Society* 2015;63: 2052–60.
  36. Clark CM, Guadagni V, Mazerolle EL, Hill M, et al. Effect of aerobic exercise on white matter microstructure in the aging brain. *Behav Brain Res* 2019;373:112042.
  37. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.
  38. Yu J, Xu W, Tan C, Andrieu S, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 2020;91:1201–09.
  39. Wang Y, Meng R, Song H, Liu G, et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2017;48:3064–72.
  40. Melkas S, Vataja R, Oksala N, Jokinen H, et al. Depression-executive dysfunction syndrome relates to poor poststroke survival. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1007–16.

---

## Summary

### ***Small vessel stroke – how is prevention influenced?***

*One in five brain infarctions is caused by small vessel disease. The knowledge about how to prevent small vessel disease is scarce, even though it is an important public health issue regarding cognitive decline and dementia. The emerging methods for imaging analysis, including automated methods to evaluate the total burden of small vessel disease, will make it easier to conduct intervention studies in order to develop specific therapy. This review gives insights to the therapy as it is now and in the future.*

---

# Hopp inför ankommande jättevåg – hur ska vi bekämpa och förebygga demenssjukdomar?

MIIA KIVIPELTO OCH KRISTER HÅKANSSON

---

Det finns i dag evidens för att cirka 40 procent av alla demensfall beror på livsstilsfaktorer och andra modifierbara riskfaktorer. Denna insikt har skapat helt nya förutsättningar för förebyggande åtgärder. Utifrån den samlade evidens som finns har WHO nyligen utformat riktlinjer för hur kognitiv svikt och demens kan motverkas genom förändringar på en rad olika livsstilsområden. Det har av olika skäl varit svårt att experimentellt bekräfta sambanden, som huvudsakligen bygger på observationsstudier med långa uppföljningstider. Den finska FINGER-studien var i detta avseende något av ett genombrott. Den lät äldre personer med förhöjd demensrisk genomgå ett paket av livsstilsförändringar under två år, en "multimodal intervention". FINGER-studien visade att en kombination av förändringar (kost, kognitiv träning, fysisk aktivitet, social stimulans och kontroll av den kardiovaskulära hälsan) ledde till förbättrad kognitiv förmåga och andra positiva hälsoeffekter för deltagarna, jämfört med en aktiv kontrollgrupp. Resultaten inspirerade till bildandet av det internationella nätverk World-Wide FINGER med forskargrupper i 40 länder som nu testar anpassade versioner av FINGER-konceptet i sina länder. Ett intensivt utvecklingsarbete pågår också för att förfina FINGER-modellen ytterligare, bland annat genom att kombinera livsstilsförändringar med farmakologiska inslag och kosttillskott och genom att skraddarsy anpassningar till individer med olika förutsättningar.

## Inledning

Demenssjukdomar, eller neurokognitiva störningar (NCD) enligt den nya DSM-V- klas-

sificeringen, drabbar allt fler personer i takt med globalt ökande medellivslängd.

Demensrisken fördubblas ungefär vart femte ytterligare levnadsår från 50-årsåldern, med en prevalens på cirka 1 procent vid 65 års ålder och cirka 35 procent för dem som når 90 års ålder (1). Även om incidensen i vissa länder verkar ha minskat något i olika åldersgrupper under senare decennier (2), uppväger det inte på långt när effekten av att allt fler människor når en högre ålder. Enligt Institutet för hälsa och välfärd har cirka 190 000 personer i Finland i dag någon form av minnesstörning och varje år får cirka 14 500 personer en demensdiagnos (3). Om inga åtgärder lyckas bromsa utvecklingen kommer antalet personer globalt med demenssjukdom att öka från dagens cirka 60 miljoner till cirka 150 miljoner år 2050 (4) med kraftigt ökande belastning på samhällsekonomier och sjukvårdsresurser som följd (5). Alzheimer's sjukdom (AD) svarar för den största andelen diagnoser med 50–60 procent (4), men speciellt bland äldre personer förekommer AD ofta parallellt med andra typer av hjärn-

### SKRIBENTERNA

**Miia Kivipelto**, MD, PhD är professor i klinisk geriatrik vid Karolinska Institutet och FoU-chef för Tema Åldrande, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sverige. Hon är också professor i neurogeriatrik vid Östra Finlands universitet (deltid). Dessutom är hon affilierad till Institutet för hälsa och välfärd (THL). Hon leder FINGER-studien och World-Wide FINGER-nätverket med över 40 länder.

**Krister Håkansson** är universitetslektor i psykologi och disputerade 2016 vid Karolinska Institutet med en avhandling om socioemotionella riskfaktorer för demens. Han arbetar som forskningskoordinator vid sektionen för klinisk geriatrik på Karolinska Institutet och med forskningsutveckling vid Tema Åldrande vid Karolinska Universitetssjukhuset.

förändringar och demensformer (framför allt vaskulär demens) (6, 7). Att bekämpa demenssjukdomar har förklarats som ett prioriterat folkhälsomål av WHO (8) och förebyggande insatser ses som en nyckel för att hantera den globala demensepidemin (9).

### Hur mycket kan demens förebyggas?

För inte så länge sedan var hög ålder och genetiska faktorer de enda etablerade riskfaktorerna för demens och AD. Detta skapade en ganska fatalistisk inställning och lämnade inte mycket utrymme för förebyggande åtgärder. Under de senaste 10–20 åren har det vetenskapliga stödet vuxit för att olika livsstilsfaktorer är viktiga för hjärnhälsan och för risken av kognitiv svikt och demens. De nyaste beräkningarna visar att minst 40 procent av all demens är kopplad till faktorer som går att påverka och modifiera, vilket ger en mycket mer optimistisk bild av möjligheterna till förebyggande åtgärder (11). Listan över modifierbara faktorer innehåller även flera ”nya” riskfaktorer såsom hörselnedsättning (tabell 1). Även om sambandet mellan hörselnedsättning och demens inte är helt etablerat, kan man konstatera att det är viktigt att uppmärksamma och åtgärda hörselnedsättning. Psykosociala faktorer har fått mycket uppmärksamhet och till exempel ensamhet, stress och sömnstörningar har kopplats till ökad demensrisk i flera studier. Det är viktigt

att poängtera att för vissa riskfaktorer (till exempel vaskulära faktorer, fysisk aktivitet) finns det redan starkt bevis medan det vetenskapliga beviset för andra fortfarande är mer begränsat. Riskfaktorlistan är således inte klar och nya modifierbara riskfaktorer kan identifieras. Just nu pågår till exempel intensiv forskning om covid-19-infektionen kan öka risken för kognitiv svikt och även demens.

Försöken att omsätta de samband som framkommer i longitudinella observationsstudier till effektiva interventioner har dock gett blandade resultat. Randomiserade kontrollerade studier (RCT) på exempelvis fysisk träning, kostförändringar och kognitiv träning har sammantaget inte skapat entydiga bevis för att livsstilsförändringar inom något enskilt område verkligen kan förebygga demens eller bromsa sjukdomsförloppet (12), även om flera faktorer verkar kunna motverka kognitiva försämringar i den äldre befolkningen (13).

En av svårigheterna med att experimentellt påvisa livsstilseffekter mot AD och andra demenssjukdomar är att dessa sjukdomar utvecklas progressivt under många år innan den kliniska diagnosen kan ställas, minst under 10–15 år för AD (14, 15). Flera longitudinella observationsstudier lever upp till de uppföljningskrav det ställer, till exempel den finska studien Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) med över 40 års uppföljning (16). För RCT är sådana krav i regel orälistiska både när det gäller

Tabell 1. Demenspreventionspotential ≈ 40 %: Modifierbara riskfaktorer och skyddande faktorer

<p><b>Riskfaktorer</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetes</li> <li>2. Högt blodtryck i medelåldern</li> <li>3. Fetma i medelåldern</li> <li>4. Fysisk inaktivitet</li> <li>5. Depression</li> <li>6. Rökning</li> <li>7. Låg utbildning</li> <li>8. Hörselproblem</li> <li>9. Alkohol</li> <li>10. Social isolering</li> <li>11. Luftföroreningar</li> <li>12. Hjärnskador.</li> </ol>	<p><b>Skyddande faktorer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utbildning</li> <li>• Fysisk aktivitet</li> <li>• Mental aktivitet</li> <li>• Sociala kontakter</li> <li>• Allsidig, näringsriktig kost.</li> </ul>
<p><b>Andra nya möjliga riskfaktorer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensamhet</li> <li>• Hopplöshet</li> <li>• Stress</li> <li>• Sömnstörning</li> <li>• Bristande munhälsa</li> <li>• Infektioner ... covid-19?</li> </ul>	

uppföljningstiden och kravet att utfallet ska vara konstaterad demenssjukdom. Även om interventionsstudierna på det här området har kognitiva förändringar som typiskt utfall, snarare än demens (17), har många av dem misslyckats med att påvisa effekter ens på den kognitiva förmågan. Det kan bero på att de flesta interventionsstudier har studerat en specifik livsstilsfaktor i taget, till exempel effekten av fysisk träning eller förändrad kost. I verkliga livet är dock olika livsstilsfaktorer troligen kopplade till varandra, och både additiva och synergistiska effekter mellan olika faktorer är tänkbara.

I WHO:s nya riktlinjer för att förebygga kognitiv svikt och demens rekommenderas åtgärder inom flera olika livsstilsområden samtidigt (9), detta huvudsakligen utifrån samlad evidens från en mängd observationsstudier (13). En studie som även gett experimentellt stöd för en sådan approach är den finska FINGER-studien (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) (18). I stället för att undersöka effekten av någon enskild livsstilsfaktor genomförde deltagarna i denna randomiserade kontrollerade interventionsstudie ett paket av parallella livsstilsförändringar, en "multimodal" livsstilsintervention (18). Resultaten har beskrivits som "ett sällsynt genombrott i kampen mot Alzheimers sjukdom" (19).

### Från ett "unimodalt" till ett multimodalt synsätt

FINGER-studien har tidigare beskrivits i detalj (20). I korthet gick den ut på att 1 260 personer mellan 60 och 77 år slumpmässigt delades upp i en interventionsgrupp och en aktiv kontrollgrupp. Alla deltagarna hade valts ut så att de uppfyllde kriterierna för förhöjd demensrisk enligt CAIDE dementia risk score (21). De hade dessutom en kognitiv prestationsnivå som låg kring den normala

eller strax under, och de hade inga tecken på demens. Interventionsgruppens program hade fem komponenter ("fem fingrar"): 1) kostråd enligt nationella riktlinjer i Finland (22), 2) fysisk aktivitet som innefattade både styrketräning och aerobisk träning, 3) webbaserad kognitiv träning (23), 4) regelbunden kontroll av kardiovaskulära och metabola riskfaktorer och 5) sociala aktiviteter. Nivån på den fysiska träningen ökade progressivt under interventionsperioden genom utökad antal träningspass per vecka och genom mer krävande övningar. Det kognitiva träningsprogrammet kände av varje persons prestationsförmåga och svårighetsgraden i de olika övningarna anpassades kontinuerligt för att nivån hela tiden skulle vara utmanande och stimulerande i förhållande till personens förmåga. Att flera av aktiviteterna gjordes i grupp under handledning innebar att interventionen också hade en social komponent.

Både kontrollgruppen och interventionsgruppen fick dessutom regelbunden hälso- rådgivning, vilket också utgjorde den aktiva kontrollbetingelsen.

Efter två år uppvisade båda grupperna en högre prestationsnivå enligt ett globalt kognitionsmått (ett neuropsykologiskt testbatteri), men den 25-procentiga skillnaden mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen var statistiskt signifikant till interventionsgruppens fördel (18). Detsamma gällde förändringar i prestation inom de kognitiva subdomänerna: komplexa minnesuppgifter, exekutiv förmåga och processhastighet. Inom dessa domäner förbättrade interventionsgruppen sitt testresultat med mellan 40 och 150 procent mer än vad kontrollgruppen gjorde (Se tabell 2).

Trots den genomsnittliga förbättringen i interventionsgruppen fanns det stora individuella skillnader i hur stor förbättringen blev. Försök har gjorts att förklara dessa skillnader utifrån demografiska och biologiska skillnader

Tabell 2. Sammanfattning av kognitiva och andra effekter av FINGER-studien.

Kognition	Förbättring jämfört med kontrollgruppen (p-värde)	Andra positiva effekter
Global kognition	+25 % (0,03)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 % lägre risk för funktionell försämring</li> <li>• Bättre hälsorelaterad livskvalitet</li> <li>• 60 % lägre risk för andra kroniska sjukdomar</li> <li>• 20 % lägre risk för hospitalisering.</li> </ul>
Exekutiv funktion	+83 % (0,04)	
Processhastighet	+150 % (0,03)	
Minne	+40 % (0,04)	

Kivipelto et al, Lancet 2015, Jama Neurology 2018, Eur Ger Med 2017, JAGS 2019



---

mellan deltagarna, men faktorer som högre ålder, BMI, utbildning eller kön visar inget tydligt samband med förändringar i kognitiv prestation under den tvååriga interventionsperioden (24). Detta betyder att resultaten av FINGER-modellen kan generaliseras och implementeras för en bred grupp av äldre "at risk"-personer med olika bakgrunder och hälsotillstånd. Bärare av APOE4-allelen, den mest kända riskgenen för AD, förbättrade till exempel sin kognitiva prestation minst lika mycket som icke-bärare (25).

FINGER-interventionen hade ytterligare en rad andra positiva effekter (förutom effekterna på kognition); interventionsgruppen hade bättre funktionsnivå och hälsorelaterad livskvalitet. Den hade även mindre risk för andra kroniska sjukdomar och risken för multimerbiditet minskade med hela 60 procent (26). Tabell 2 innehåller även en sammanfattning av de "icke-kognitiva" fördelarna. Uppföljande studier har även gjorts som visar att FINGER-deltagarna minskade sina demensriskpoäng enligt CAIDE och LIBRA Dementia Risk Scores (27), vilket indikerar att demensprevention och riskminskning är ett möjligt scenario.

FINGER hade en "intent-to-treat"-approach, vilket innebär att alla som slumpmässigt fördelades till interventionsgruppen ingår i beräkningarna, även om en del av dem inte genomförde några livsstilsförändringar eller bara gjorde det i liten grad. Å andra sidan, om nu interventionen har en verklig effekt, borde rimligen den effekten bli starkare om man i hög grad följer interventionsprotokollet. Att låg följsamhet är förknippad med en sämre interventionseffekt har man sett i uppföljande analyser (28). Att ändra beteendevanor är en utmaning, inte minst i högre ålder, och dessa resultat visar hur viktigt det är att skapa motivation att verkligen lyckas med det för att kunna tillgodogöra sig de positiva effekterna fullt ut.

### Var är vi med Alzheimerläkemedel och nya behandlingar?

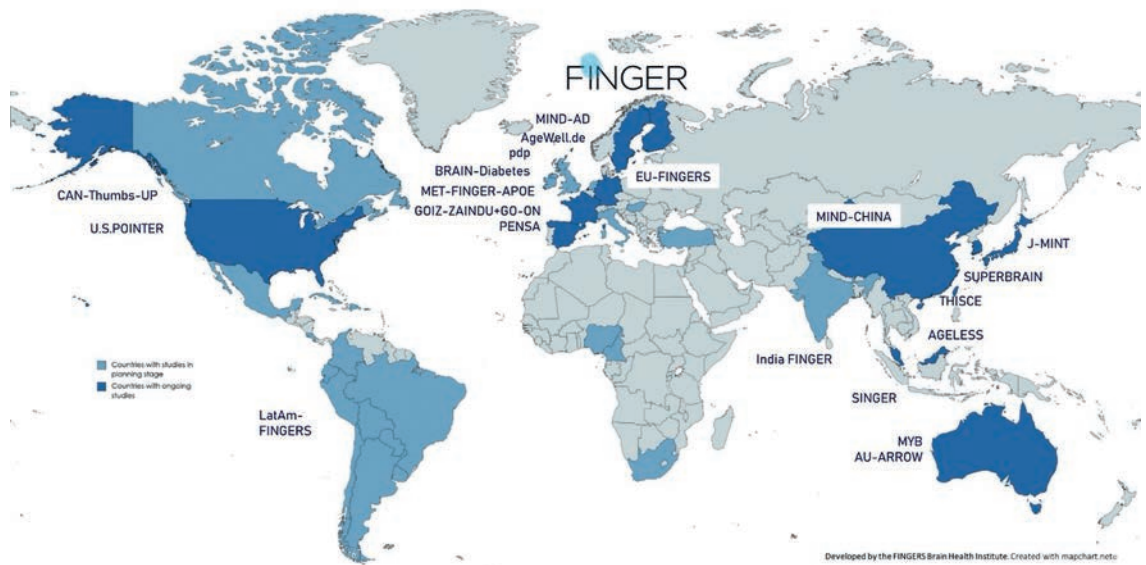
Fortfarande existerar inga läkemedel som kan stoppa eller effektivt bromsa AD eller andra demenssjukdomar, trots att hundratals nya läkemedel har prövats (10). Detta kan bero på att dominerande mekanistiska modeller är otillräckliga som underlag för farmakologiska tillämpningar och att AD är mer komplex och heterogen med flera olika subtyper (30). Möjliga sjukdomsmodifierande läkemedel

borde också sättas in tidigt under sjukdomsprocessen, vilket ställer extra krav på tidig identifiering av personer som har ökad risk eller som befinner sig i tidig prodromal fas av Alzheimers sjukdom.

Nutritionsbaserade interventioner har fått ökat intresse och de senaste resultaten från det europeiska forskningskonsortiet LipiDiDiet visade breda och positiva effekter av behandling med en medicinsk näringsdryck för patienter i tidigt skede av Alzheimers sjukdom (31). Interventionsgruppen hade 40–70 procent mindre försämring jämfört med placebogruppen för olika kognitiva domäner. Det fanns också klara tecken på att nutritionsbehandlingen minskade nedbrytningen i alla delar av hjärnan; gruppen som fick näringsprodukt hade 20 procent mindre hjärnatrofi. Ett oväntat resultat var att effekterna förbättrades och även ökade med den längre behandlingstiden (36 månader) (31). Näringsdrycken innehåller det verksamma ämnet Fortasyn Connect, som är en mjölkbaserad, omega-3-baserad kombination med en specifik näringssammansättning. Näringsdrycken innehåller till exempel olika vitaminer som kolin, vitamin B12, B6, C, E och folsyra, fosfolipider och selen, vilket är en blandning av näringsämnen som eventuellt kan stimulera synapsbildningen i hjärnan och har flera andra gynnsamma effekter. Baserat på de positiva resultat från FINGER och LipiDiDiet initierades MIND-AD-studien (Multimodala Interventioner i Alzheimers sjukdom), där man kombinerade en liknande näringsdryck med den multimodala FINGER-baserade livsstilsinterventionen för att få ännu bättre effekter. De preliminära resultaten är lovande och indikerar att FINGER-modellen kan anpassas till personer som redan är i tidig fas av Alzheimers sjukdom.

### FINGER 2.0: Vad händer härnäst?

En vanlig fråga är om verkligen alla komponenterna i FINGER behövs och om det är någon av dem som ger större effekt än något annat. FINGER-modellen går säkert att förfinas och utvecklas på olika sätt, men det multimodala konceptet i FINGER bygger på förväntade kombinationseffekter, och det går därför inte att urskilja effekter från separata livsstilsdomäner. Däremot hoppas vi att initiativet World Wide FINGERS (WW-FINGERS) ska kunna tillföra sådan kunskap (32). WW-FINGERS är ett globalt nätverk av forskargrupper i cirka 40 länder, från Austra-



**Figur 1.** Nätverket World Wide FINGERS. Mörkblå länder: Länder med pågående eller avslutade studier. Ljusblå länder: Länder med planerade studier.

lien, Kina och Singapore i öster till Argentina, USA och Kanada i väster (se figur 1).

Inom deras olika länder och regioner planeras nu FINGER-liknande, multimodala livsstilsinterventioner – och flera av dem har redan startat. Genom kulturella anpassningar (till exempel typ av motion och kost) och genom tillägg av livsstilskomponenter som inte ingick i den ursprungliga FINGER-studien, till exempel en högre nivå av social stimulans, hoppas vi kunna få underlag att utveckla FINGER-modellen ytterligare. Vi hoppas kunna utforma differentierade modeller för personer med olika bakgrund och förutsättningar samt även se om livsstilsaktiviteter på ett effektivt sätt kan kombineras med andra åtgärder, till exempel speciella kosttillskott eller farmakologiska interventioner. Vi kommer också ha stor nytta av att studera effekten av olika distributionsmetoder, till exempel webbaserade ("E-FINGERS") jämfört med fysiska träffar och handledning, och hur personer kan motiveras att genomföra omfattande livsstilsförändringar mer på egen hand med en större andel handledning och stöd på distans. Förutom troliga ekonomiska fördelar är en sådan distributionsmodell speciellt relevant under en pågående pandemi som den vi lever i just nu.

Ett annat syfte med WW-FINGERS är att få utökad statistiskt underlag att göra effektberäkningar för subgrupper med olika bakgrund, personlighet, hälsostatus och genetiska profiler. Genom harmoniserad datainsamling och

datadelning inom nätverket WW-FINGERS skapas ett kraftfullt statistiskt underlag för att adressera den typen av forskningsfrågor och därmed för att utveckla skraddarsydda interventioner för olika målgrupper.

Ett annat exempel på utvecklingsarbete är det planerade projektet MET-FINGERS. Det bygger på att ett vanligt läkemedel mot diabetes, metformin, integreras i en FINGER-baserad livsstilsförändring. Metformin har kopplats till minskad risk för demens och AD (13). Vi har tidigare berättat om MIND-AD, där FINGER kombinerades med ett kosttillskott innehållande bland annat omega-3 och olika vitaminer. Att på detta sätt kombinera multimodala livsstilsförändringar med farmakologiska eller näringsmässiga tillskott hoppas vi kan vara ett sätt att utveckla ännu mer effektiva interventionsmodeller mot kognitiv svikt och demens i framtiden.

**Miia Kivipelto**  
miia.kivipelto@ki.se

**Krister Håkansson**  
krister.hakansson@ki.se

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Cao, Q. et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2020;73:1157-66.
2. Wu, Y.-T. et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time – current evidence. *Nature Publishing Group* 2017;13:1–14.

3. Institutet för hälsa och välfärd. Minnessjukdomar. Folksjukdomar <https://thl.fi/sv/web/folksjukdomar/minnessjukdomar> 2021.
4. International, ADI. A. D. World Alzheimer Report 2018 – The state of the art of dementia research: New frontiers 2018;1–48.
5. Åkerborg, Ö. et al. Cost of dementia and its correlation with dependence. *Journal of aging and health* 0898264315624899 (2016) doi:10.1177/0898264315624899.
6. Abner, E. L. et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol* 2017;81:549–59.
7. McAleese, K. E., Colloby, S. J., Attems, J., Thomas, A. J. och Francis, P. T. Mixed brain pathologies account for most dementia in the UK's Brains for Dementia Research cohort. *Alzheimer's Dementia* 2020;16.
8. World Health Organization. Dementia: A Public Health Priority. WHO, 2012.
9. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines, 2019.
10. Alzforum. Alzforum Database. THERAPEUTICS <https://www.alzforum.org/therapeutics> (n.d.).
11. Livingston, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–46.
12. Plassman, B. L., Williams, J. W., Burke, J. R., Holsinger, T. och Benjamin, S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Annals of Internal Medicine* 2020;153:182–93.
13. Baumgart, M. et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dementia* 2015;11:718–26.
14. Amieva, H. et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology* 2008;64:492–8.
15. Dubois, B. et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12:292–323.
16. Barbera, M. et al. Third follow-up of the Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) cohort investigating determinants of cognitive, physical, and psychosocial well-being among the oldest old: the CAIDE85+ study protocol. *Bmc Geriatr* 2020;20:238.
17. Brookmeyer, R., Abdalla, N., Kawas, C. H. och Corrada, M. M. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2018;14:121–29.
18. Ngandu, T. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1–9.
19. Kivipelto, M. och Håkansson, K. A Rare Success against Alzheimer's. *Sci Am Mind* 2018;27:106–11.
20. Kivipelto, M. et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2013 doi:10.1016/j.jalz.2012.09.012.
21. Vuorinen, M. et al. Midlife CAIDE Dementia Risk Score and Dementia-Related Brain Changes up to 30 Years Later on Magnetic Resonance Imaging. *J Alzheimers Dis* 2015;44: 93–101.
22. Lehtisalo, J. et al. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomised controlled trial. *The British journal of nutrition* 2017;118:291–302.
23. Turunen, M. et al. Computer-based cognitive training for older adults: Determinants of adherence. *PloS one* 2019;14, e0219541.
24. Rosenberg, A. et al. Influence of ApoE, sex, education and baseline cognition on intervention effects on cognition in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers & Dementia* 2016;12:P428–P429.
25. Solomon, A. et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2018;75:462–70.
26. Lisko, I. et al. How can dementia and disability be prevented in older adults: where are we today and where are we going? *J Intern Med* 2021 doi:10.1111/joim.13227.
27. Stephen, R. et al. Change in CAIDE dementia risk score and neuroimaging biomarkers during a 2 year multidomain lifestyle randomized controlled trial. *Alzheimer's Dementia* 2020;16.
28. Ngandu, T. et al. The impact of adherence to multimodal lifestyle intervention on cognition: the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimer's Dementia* 2017;13:P1203.
29. Salhouse, T. A. Trajectories of Normal Cognitive Aging. *Psychol Aging* 2019;34:17–24.
30. Ossenkoppele, R. et al. Distinct tau PET patterns in atrophy-defined subtypes of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2019;16:335–44.
31. Soininen, H. et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2020 doi:10.1002/alz.12172.
32. Kivipelto, M. et al. World Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers & Dementia* 2020;1:PE424-17.
33. Samaras, K. et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care* 2020;43:2691–701.

## Summary

### ***Hope for the arriving giant wave - how should we fight and prevent dementia?***

*Around 40% of all dementia cases are due to lifestyle and modifiable factors. The new WHO risk reduction guidelines of cognitive decline and dementia therefore include recommendations of a broad range of lifestyle areas. FINGER, a pioneering randomized controlled trial provided elderly persons with elevated risk of dementia a package of lifestyle changes in a "multimodal" intervention. In the World-Wide Fingers network, researchers from 40 countries are now testing adapted versions of the FINGER model. The results from their trials will inspire further development of the FINGER model, along with ongoing studies with additional pharmacological and dietary components.*

---

# När har man skäl att misstänka och behandla normaltryckshydrocefalus?

KATARINA LAURELL OCH DAVID FÄLLMAR

---

Livslängden ökar i de flesta länder och en av förutsättningarna för att kunna bevara god funktionsförmåga och livskvalitet är att behandla sjukdomar även i högre åldrar. Den neurologiska sjukdomen normaltryckshydrocefalus (NPH) drabbar främst individer över 60 år och kännetecknas av tilltagande gångstörning, kognitiv nedsättning och urininkontinens. En effektiv behandling finns att tillgå i form av en shuntoperation, men trots att kunskapen om NPH har ökat och behandlingsresultaten förbättrats är sjukdomen underdiagnostiserad i större delen av världen. Denna artikel tar upp hur neurologer och andra läkare kan bidra till att rätt diagnos ställs tidigt i förloppet, när behandlingsresultaten är som bäst. Avbildning av hjärnan visar ofta karaktäristiska förändringar som både radiologer och neurologer behöver känna igen. En lyckad shuntbehandling, helst innan symtomen blir uttalade, kan påtagligt minska funktionsnedsättning och vårdberoendet i denna patientgrupp.

## Bakgrund

De första shuntoperationerna på 1950-talet räddade livet på barn och vuxna med obstruktiv hydrocefalus (1). Idag används denna relativt okomplicerade operationsmetod även för att minska funktionsnedsättningen och höja livskvaliteten hos äldre med normaltryckshydrocefalus (NPH).

### SKRIBENTERNA

**Katarina Laurell** är docent och lektor i neurologi vid institutionen för neurovetenskap vid Uppsala universitet med förenad tjänst som överläkare i neurologi vid Akademiska sjukhuset, Uppsala. Sedan femton år tillbaka har hon fördjupat sig kliniskt och vetenskapligt inom NPH. Hon har varit huvudhandledare till två disputerade doktorander och handleder ytterligare tre doktorander i pågående avhandlingsarbete om NPH.

**David Fällmar** är specialist i bild- och funktionsmedicin vid institutionen för kirurgiska vetenskaper vid Uppsala universitet samt subspecialist i neuroradiologi. Han disputerade 2016 med en avhandling om demensradiologi och har nu en postdoktoral forskartjänst på Akademiska sjukhuset i Uppsala med NPH som huvudsakligt ämne.

NPH beskrevs första gången 1965 (2) efter att några neurokirurger hade observerat att även patienter med kommunicerande hydrocefalus och väsentligen normalt intrakraniellt tryck förbättrades efter en shuntoperation. Namnet NPH har sedan levt vidare fast det intrakraniella trycket inte alltid är normalt, utan kan vara lätt förhöjt. Den idiopatiska formen av NPH är ovanlig före 60 års ålder; patofysiologin är inte fullt klarlagd men vaskulära faktorer anses vara av betydelse. Kardiovaskulär komorbiditet är vanligt (3) och funktionen av det på senare tid allt mer uppmärksammade glymfatiska systemet spelar sannolikt en central roll (4–6).

Under de första decennierna var intresset för NPH störst bland neurokirurger och forskningen bedrevs framförallt på patienter som genomgick shuntoperationer. Grundläggande kunskap om prevalens, ärftlighet och naturalförlopp har länge saknats. Inte förrän i början av 2000-talet publicerades diagnostiska riktlinjer för NPH, dels av amerikanska och europeiska forskare (7), dels av japanska forskare (8). Dessa båda riktlinjer har dock visat en bristande överensstämmelse vid tillämpning på samma material (9). För närvarande pågår ett internationellt arbete med att revidera och publicera gemensamma diagnoskriterier.

Prevalensen av idiopatisk NPH är cirka 2 procent bland individer över 65 år och ökar

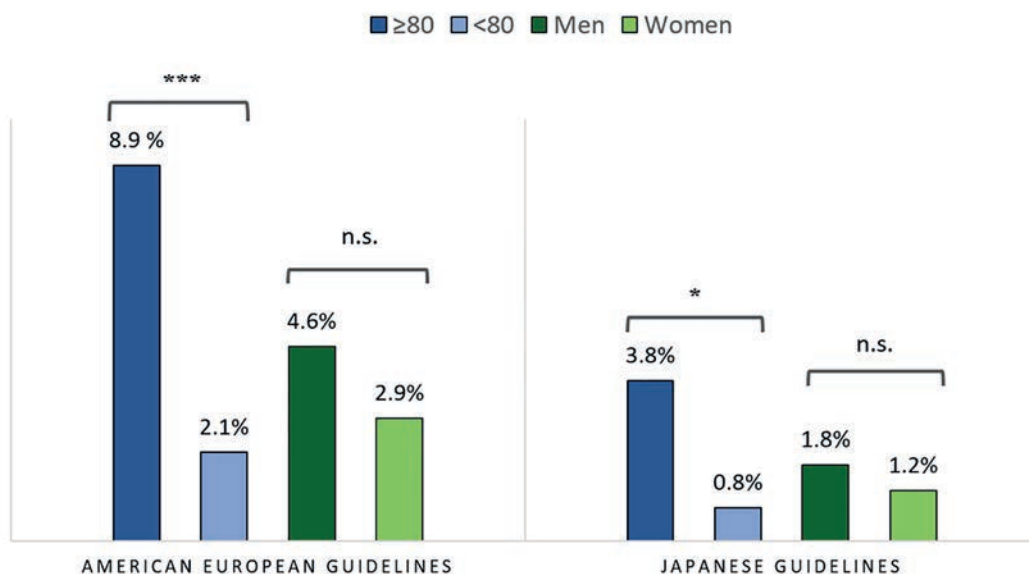
med tilltagande ålder, i åldersgruppen 80 år och äldre är prevalensen 4–6 procent (10, 11). Kunskap om eventuella könsskillnader i förekomsten av NPH har saknats. I vår populationsbaserade prevalensstudie från 2014 var skillnaden mellan män och kvinnor inte signifikant (figur 1) (10). Det finns fall med NPH hos enäggstvillingar rapporterade och forskning från bland annat Finland har visat att genetiska faktorer sannolikt har betydelse (12).

Således är NPH en vanlig orsak till gång- och balanssvårigheter i högre ålder där det finns effektiv behandling att erbjuda. En systematisk översiktsartikel har visat att 80 procent uppvisar bättre gång- och balansförmåga ett år efter en shuntoperation samt att det skett en förbättring i utfallet av shuntkirurgi över tid parallellt med att andelen komplikationer har minskat (13). Detta kan sannolikt tillskrivas bättre selektion av patienter, bättre shuntmodeller och mer standardiserad postoperativ uppföljning. Mortaliteten är 0,2 procent, men mindre allvarliga komplikationer är fortfarande relativt vanliga med en revisionsfrekvens på 13 procent. Kvarstående förbättring har påvisats vid långtidsuppföljning 4 respektive 10 år efter en shuntoperation, dock i lägre omfattning i den äldsta gruppen där annan komorbiditet är mera frekvent (14). I en studie från Göteborg visade man att den självskattade livskvaliteten förbättrades i minst lika stor utsträckning som de övriga symtomen efter shuntoperation (15).

## Klinisk bild vid NPH

De klassiska symtomen vid NPH är gång- och balanssvårigheter, kognitiv nedsättning och överaktiv blåsa. Symtomen kommer vanligtvis smygande med ökande ålder, men kan debutera eller förvärras efter ett skalltrauma. Det är inte ovanligt att äldre som genomgår datortomografi av hjärnan efter falltrauma uppvisar tecken på NPH. Tyvärr rapporteras detta fynd inte alltid i svaret från den akuta undersökningen som utförts på frågeställning om traumatiska lesioner och blödning, och många radiologer är inte medvetna om att NPH kan vara en mycket relevant differentieldiagnos vid fallolycka.

Gång- och balanssvårigheter anses vara initiala symtom, men erfarenhetsmässigt brukar även närminnesstörning och blåsstörning föreligga tidigt. Patienterna söker ofta vård för ostadighet och ospecifik ”yrsel”, men om man fördjupar anamnesen har de ingen egentlig vertigo eller andra förkänningar innan de tappar balansen. I början kan gång- och balansrubbningen vara diskret, men patienterna utvecklar med tiden en uttalad gångapraxi med korta steg, bredspårighet och falltendens. Inte sällan föreligger parkinsonistiska inslag, såsom generell bradykinesi, nedsatta medrörelser, festinationer i dörröppningar och tonusökning av typen paratoni. Viltremor är dock inte en del av symtombilden (16). Det är vanligt med komorbiditet i denna patient-



Figur 1. Prevalensen av NPH i relation till ålder och kön (J.Andersson et al. PLoS One 2019).

---

grupp, och gångrubbningarna tillskrivs ibland samtidig knä- och höftledsartros eller lumbal spinalstenos. Det förekommer också att NPH förväxlas med Parkinsons sjukdom, trots ett bristfälligt svar på dopaminerg behandling.

Även om patienterna är helt adekvata i samtalssituationen, kan det redan i tidigt skede föreligga en närminnesstörning som riskerar att missas utan strukturerad testning med till exempel minimental test (MMT). Psykomotorisk förlångsamning, trötthet och passivitet är vanligt och tilltar under sjukdomsförloppet. En mer global kognitiv nedsättning brukar inte föreligga förrän patienten har en avancerad sjukdomsbild med uttalade gångsvårigheter och inkontinens. Även om symtombilden, åtminstone i tidigt skede, skiljer sig från Alzheimers sjukdom förekommer det att en sådan misstanke har väckts av anhöriga eller sjukvården. I denna situation är risken stor att patientens vidgade ventriklar, inklusive temporalhorn, feltolkas som generell atrofi och medial temporal atrofi, vilket kan förstärka den felaktiga misstanken om Alzheimers sjukdom.

En överaktiv blåsa som med tiden leder till olika grader av urgencyinkontinens är typiskt vid NPH, sannolikt på grund av bristande hämning och kontroll av blåsan från frontalloben och från gyrus cinguli anterior, som ligger i direkt anslutning till sidoventriklarna (17). Män med NPH har inte sällan genomgått utredning för prostatism, vilket förstärks kan föreligga samtidigt i denna åldersgrupp. I sent skede av NPH förekommer även avföringsinkontinens.

Med tanke på den beskrivna förväxlingsrisken med andra sjukdomar är en neurologisk bedömning viktig för att ställa rätt diagnos. I nervstatus ser man gång- och balansstörning, bradykinesi och paratoni men sällan fokala neurologiska symtom. Många i denna patientgrupp har tecken till polyneuropati, vilket sällan kan förklara hela symtombilden men sannolikt förstärker de centrala balanssvårigheterna. Standardiserade gång- och balans tester är bra för att följa förloppet och beskrivs närmare nedan i stycket om utredning.

Ibland är den radiologiska bilden mer specifik än den kliniska symtombilden. Vid minsta misstanke om NPH bör därför en remiss utfärdas för datortomografi av hjärnan och denna diagnos aktivt efterfrågas. Man behöver beakta att det bland allmänradiologer har funnits en begränsad kunskap om de typiska radiologiska fynden och om sjukdomen i stort. Detta gäller även andra läkare, med påtagliga geografiska skillnader i vilken utsträckning

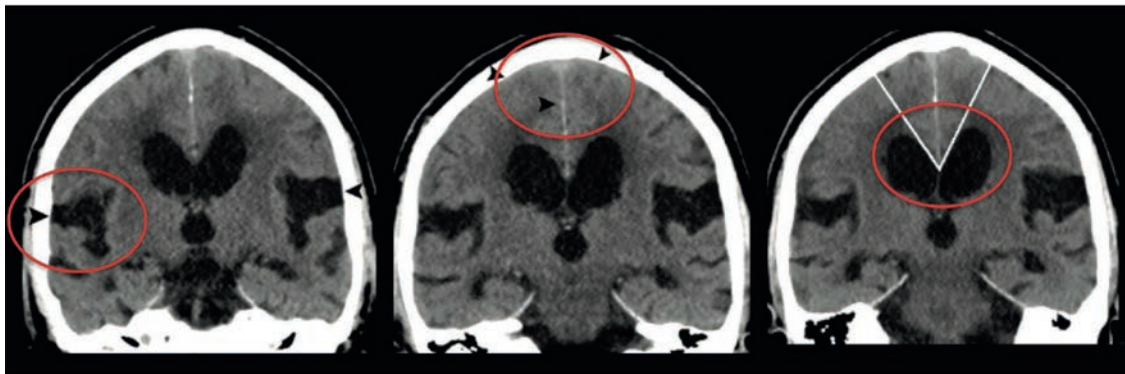
man uppmärksammar sjukdomen. Medvetenheten håller dock på att öka tack vare ett ökat antal vetenskapliga publikationer och aktiva utbildningsinsatser.

## Radiologi vid NPH

Det mest kända radiologiska fyndet är ökad ventrikelstorlek, vilket också ingår i diagnoskriterierna (7). Det finns en lång tradition att ange detta i form av Evans index, vilket innebär en kvot mellan frontalhornens bredd och den maximala intrakraniella bredden. Måttet har funnits längre än datortomograferna, men används fortfarande brett och går snabbt att ta fram. En kvot större än 0,3 brukar betecknas som patologiskt, men hos den äldre befolkningen ses detta inte sällan hos asymtomatiska (18). Generellt måste också storleken på ventriklarna jämföras med övriga likvorum. Hos äldre är generell parenkymatrofi vanligt även utan kognitiv nedsättning, vilket orsakar en sekundär vidgning – ex vacuo – av samtliga likvorum inklusive sidoventriklarna. Därför fordras en kombination av flera morfologiska fynd för att en radiologisk bild av NPH ska framträda.

Den mest karaktäristiska kombinationen av fynd kallas DESH – disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (19). Begreppet omfattar en hydrocefalus i kombination med att fissurae Sylvii är vidgade medan sulci längs med falx är komprimerade. Det sistnämnda beskrivs ofta som en ”parafalcin trängsel” eller ”crowding” och innebär alltså att vissa subaraknoidala rum är vidgade medan andra är komprimerade. Detta kan förklaras av att hjärnan ligger superiort dislokerad och illustreras i figur 2. Ett sekundärt fenomen av denna dysproportionalitet är att corpus callosum viks under falx cerebri, vilket lätt kan kvantifieras av radiologen som ”callosal angle”. Callosumvinkeln har fallit ut som ett diagnostiskt och även prediktivt mått med avseende på förbättring efter shuntoperation och är det enskilda morfologiska mått som bäst utskiljer NPH, ju mindre vinkel desto starkare misstanke (20). En fördel med vinkel-måttet är att det har en hög reliabilitet mellan användare om det mäts på rätt sätt – vilket är vinkelrätt mot kommissurplanet och genom den posteriora kommissuren.

Ett mer svårtolkat fynd är subependymalt vätskeutträde. Detta yttrar sig som ett band av periventrikulär vitsubstansförändring, som med dagens metoder oftast inte kan särskiljas från vitsubstansförändringar betingade av



**Figur 2.** Koronara DT-bilder som visar den karaktäristiska DESH-konstellationen med vidgade fissurae sylvii (vänstra bilden), komprimerade fårar parafalcint (mellersta bilden) och en skarp vinkel i corpus callosum (högra bilden). Bilderna är adapterade från iNPH Radscale.

kronisk ischemi. Akut obstruktiv hydrocefalus orsakar ett sådant vätskeutträde, och ett liknande fynd finns således vid NPH men på grund av samförekomst med kronisk ischemi är det svårtolkat. Ett annat fynd som ibland kan ses vid NPH är fokalt vidgade fårar. Dessa betecknades tidigare som transportfårar och innebär att enstaka fårar, ofta parietalt eller occipitalt, är betydligt mer vidgade än andra fårar utan att representera regional atrofi. När detta ses kan det stärka en misstanke om NPH, men det saknas hos många patienter.

En annan aspekt som har undersökts vid NPH är flödet av likvor fram och tillbaka över akvedukten (21). Detta har kvantifierats i form av slagvolym och en stor slagvolym har associerats med NPH. Ur radiologiskt perspektiv ses dock tekniska skillnader mellan olika kameror och sekvenser och svårigheter att validera fyndet. Relationen till utfall efter shuntoperation har varit tveksam och av den anledningen har Uppsala och många andra centra slutat använda kvantitativ analys av flödet i akvedukten, medan vissa fortfarande förespråkar metoden.

Vår forskargrupp har valt att kombinera de olika NPH-associerade morfologiska fynden med en standardiserad radiologisk skala under namnet iNPH Radscale (22). iNPH Radscale visas i sin helhet i figur 3 och kan användas både på MR- och DT-bilder (23). De olika fynden kan betinga 0–2 poäng till en totalsumma om 12 poäng. En totalpoäng på 8 eller mer talar starkt för diagnosen iNPH (24). Skalan har börjat användas kliniskt på vissa sjukhus och underlättar neurologernas kliniska selektion av patienter. Den stora vinsten för radiologin är att den skiftar diagnostiken från en subjektiv bedömning med starka lokala skillnader i hur enskilda fynd värderas till en



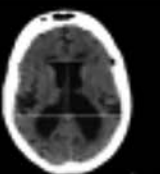
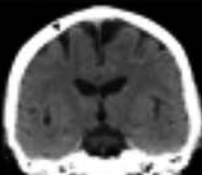
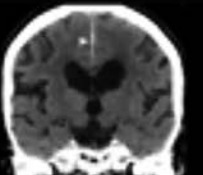
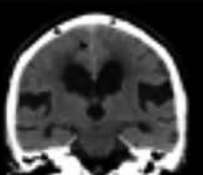

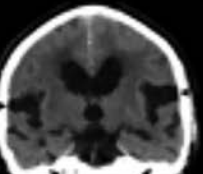
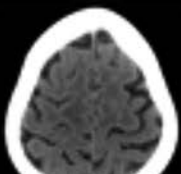

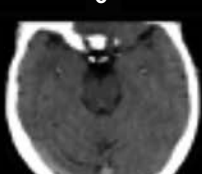
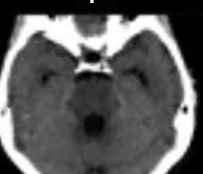

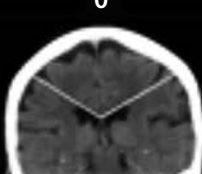
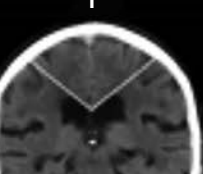
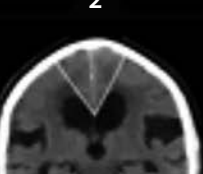

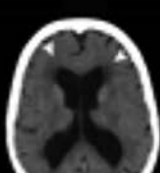
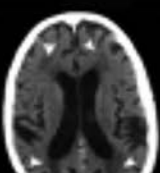
väldefinierad semikvantitativ metod. En nackdel är att bedömningen tar något längre tid för radiologen att genomföra. Kontraargument mot denna invändning är att skalans tydlighet minskar behovet av att ”fundera” på om NPH föreligger samt att behovet av att demonstrera och diskutera undersökningar på röntgenrond sannolikt också minskar.

Det förekommer också att den radiologiska bilden inger misstanke om NPH hos till synes asymtomatiska personer, så kallad asymtomatisk ventrikulomegali (AVIM), vilket sannolikt representerar en prodromal fas av sjukdomen (25). Ibland hittar en specialiserad neurolog ändå diskreta symtom på NPH vid fördjupad anamnes och testning, men inte alltid. Vid AVIM brukar symtom utvecklas med tiden. Så vi rekommenderar att i dessa fall göra en första bedömning med standardiserad testning av kognitiv och motorisk funktion som följs med glesa återbesök och förnyad testning.

Radiologi har således en central roll vid diagnostiken av NPH och framtida forskning kan ytterligare skärpa och förenkla diagnostiken, kanske med en förenklad och optimerad bedömningsskala eller med stöd av automatiserade program baserade på artificiell intelligens och segmenterade bilder. Sannolikt finns många odiagnostiserade patienter som väntar på att upptäckas bland äldre med balans- och minnespåverkan. Dessutom kommer radiologiska metoder att vara centrala när patofysiologiska mekanismer ska påvisas in vivo, vilket kommer vara ett nödvändigt steg för att uppnå en tillräcklig förståelse av denna sjukdom.

### Fördjupad testning

Diagnosen baseras huvudsakligen på kliniska symtom i kombination med neuroradiologiska

<p><b>Evans index</b>  0 = <math>\leq 0.25</math>  1 = <math>&gt; 0.25 - 0.3</math>  2 = <math>&gt; 0.3</math></p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p><b>Narrow sulci</b>  0 = Normal  1 = Parafalcine  2 = Vertex</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p><b>Sylvian fissures</b>  0 = Normal  1 = Enlarged</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	
<p><b>Focally enlarged sulci</b>  0 = Not present  1 = Present</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	
<p><b>Temporal horns</b>  0 = <math>&lt; 4</math> mm  1 = <math>4</math> mm - <math>&lt; 6</math> mm  2 <math>\geq 6</math> mm</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p><b>Callosal angle</b>  0 = <math>&gt; 90^\circ</math>  1 = <math>90^\circ - &gt; 60^\circ</math>  2 <math>\leq 60^\circ</math></p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p><b>Periventricular hypodensities</b>  0 = Not present  1 = Frontal horn caps  2 = Confluent areas</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 

Figur 3. iNPH Radscale med poängangivelser och exempelbilder (Kockum et al. 2018).



fynd enligt ovan. På större sjukhus brukar utredningen kompletteras med likvordynamiska tester som har visat god specificitet, men sämre sensitivitet för att förutsäga operationsresultatet (26). Vid en typisk radiologisk och klinisk bild räcker egentligen en förenklad utredning med vanlig lumbalpunktion (LP), tryckmätning via stigrör och ett avslutande tapptest.

Tapptest rekommenderas i de internationella riktlinjerna, men utförandet varierar avseende tappad volym, utvärderingsmetoder och tidpunkten för utvärdering. Tapptestet består i att man bedömer gånghastighet och kognitiva förmågor före och cirka tre timmar efter en LP med urtappning av 30–50 milliliter likvor. Samtidigt tas likvorprover för differentialdiagnostik mot exempelvis infektiösa tillstånd eller alzheimerdemens. Det är bra att känna till att låga B-amyloidnivåer och lätt stegring av NFL är vanligt vid NPH (27). Tapptestet har hög specificitet (80–100 %) men låg sensitivitet (30–60 %) (26). I en tidigare publikation visade vi att tapptestets sensitivitet kan förbättras genom flera mätningar vid olika tidpunkter efter tappningen, något som i praktiken ofta begränsas av resurser och möjlighet till inläggande utredning (28).

I Sverige har vi sedan cirka tio år tillbaka ett nationellt samarbete kring NPH och ett kvalitetsregister för shuntopererade patienter. Vi har enats om standardiserade motoriska och kognitiva tester som används vid tapptest och för att följa sjukdomsutvecklingen före och efter en shuntoperation. Några av de gångtester som används är: tid och antal steg på 10 meters gång, 3 meters bakåtgång samt "Timed up and go" (TUG), där patienten ska resa sig ur en stol, gå 3 meter, vända, gå tillbaka och sätta sig igen. Balansen utvärderas med Rombergs test, enbensstående samt tandemgång. Kognitionen testas med MMT samt fördjupade neuropsykologiska tester såsom Rey auditory verbal learning test (RAVLT), Grooved pegboard och Stroop test. Symtom i form av urinträningar och inkontinens graderas på en ordinalskala. Flera av dessa tester ingår i en övergripande symtomskala för NPH, där resultaten sammanvägs till en totalpoäng 0–100 (29).

## Värdet av tidig behandling

Det faktum att de progressiva symtomen vid NPH medför en tilltagande risk för fallolyckor och skador motiverar i sig en snar behandling. Tillgången på avancerad neurokirurgisk

vård är dock begränsad och väntetiden för en shuntoperation är i dagsläget lång, åtminstone i Sverige. Dessvärre finns det nu vetenskapligt stöd för att en försenad operation ger en sämre prognos med lägre funktionsnivå och kortare livslängd jämfört med de patienter som erhållit en shuntoperation i tidigt skede (30, 31).

Sammanfattningsvis finns det många skäl att misstänka och behandla NPH, eftersom en lyckad shuntbehandling, helst innan symtomen blir för uttalade, påtagligt kan minska vårdberoendet och öka livskvaliteten för denna patientgrupp.

**Katarina Laurell**

[Katarina.laurell@neuro.uu.se](mailto:Katarina.laurell@neuro.uu.se)

**David Fällmar**

[David.fallmar@akademiska.se](mailto:David.fallmar@akademiska.se)

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Pudenz RH. Experimental and clinical observations on the shunting of cerebrospinal fluid into the circulatory system. *Clin Neurosurg*. 1957;5:98-114; discussion -5.
2. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N Engl J Med*. 1965;273:117-26.
3. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Guo X, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *Neurology*. 2016;86(7):592-9.
4. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140(10):2691-705.
5. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):285-95.
6. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-24.
7. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
8. Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*. 2008;48 Suppl:S1-23.
9. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Soderstrom L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *eNeurologicalSci*. 2017;7:27-31.
10. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Lilja-Lund O, Soderstrom L, Laurell K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217705.
11. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449-54.
12. Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, Oinas M, Avellan C, Frantzen J, et al. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2016;368:11-8.
13. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(10):1977-80.
14. Grasso G, Torregrossa F, Leone L, Frisella A, Landi A. Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World neurosurgery*. 2019;129:e458-e63.

- 
15. Petersen J, Hellstrom P, Wikkelso C, Lundgren-Nilsson A. Improvement in social function and health-related quality of life after shunt surgery for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2014;1-9.
  16. Molde K, Soderstrom L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *Journal of neurology.* 2017;264(10):2141-8.
  17. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *NeuroUrol Urodyn.* 2010;29(1):49-55.
  18. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol.* 2017;24(3):468-74.
  19. Akiguchi I, Shirakashi Y, Budka H, Watanabe Y, Watanabe T, Shiino A, et al. Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus-outcome and perivascular space. *Annals of clinical and translational neurology.* 2014;1(8):562-9.
  20. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2014;120(1):178-84.
  21. Bateman GA. Cerebrospinal fluid pulsation. *Journal of neurosurgery.* 2007;106(1):197-9; author reply 9-202.
  22. Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson EM, Rosell M, Soderstrom L, Virhammar J, et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):569-76.
  23. Kockum K, Virhammar J, Riklund K, Soderstrom L, Larsson EM, Laurell K. Standardized image evaluation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: consistency and reproducibility. *Neuroradiology.* 2019;61(12):1397-406.
  24. Kockum K, Virhammar J, Riklund K, Soderstrom L, Larsson EM, Laurell K. Diagnostic accuracy of the iNPH Radscale in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232275.
  25. Kimihira L, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Kato H, Kazui H, et al. A multi-center, prospective study on the progression rate of asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on magnetic resonance imaging to idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2020;419:117166.
  26. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
  27. Santangelo R, Cecchetti G, Bernasconi MP, Cardamone R, Barbieri A, Pinto P, et al. Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta 42, Total Tau and Phosphorylated Tau are Low in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus: Analogies and Differences with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):183-200.
  28. Virhammar J, Cesarini KG, Laurell K. The CSF tap test in normal pressure hydrocephalus: evaluation time, reliability and the influence of pain. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):271-6.
  29. Hellstrom P, Klinge P, Tans J, Wikkelso C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(4):229-37.
  30. Andren K, Wikkelso C, Tisell M, Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(7):806-10.
  31. Andren K, Wikkelso C, Hellstrom P, Tullberg M, Jaraj D. Early shunt surgery improves survival in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2021;28(4):1153-9.

---

## Summary

### ***When should normal pressure hydrocephalus be suspected and treated?***

*Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a progressive neurological disorder affecting 2-3% of individuals over the age of 65 with symptoms of disturbed gait and balance, memory impairment and urgency incontinence. Shunt surgery improves conditions for eight out of ten patients but the disorder is still underdiagnosed and undertreated.*

*Increased awareness of the clinical picture of NPH and the rather specific radiological signs is desirable since a successful shunt treatment significantly reduces impairment and dependency in this patient group.*

*This article addresses how neurologists and other physicians can help make the right diagnosis early in the process, when treatment outcomes are at their best.*

---

# Migrän och neurologens gamla versus nya verktygslåda

VILLE ARTTO

---

Migrän orsakar betydande mänskligt lidande på individnivå och, eftersom sjukdomen är så vanlig, också betydande ekonomiska förluster på samhällsnivå. Kärnan i läkemedelsbehandling av migrän med sporadiska symtom är effektiva läkemedel som tas i rätt tid vid ett migränanfall. Vid mer aktiv migrän är det viktigt att överväga profylaktisk läkemedelsbehandling. Dessutom är det viktigt att identifiera och undvika faktorer som predisponerar för anfall, och också faktorer som kan göra att migrän blir kronisk.

Gepanter och ditaner kommer i framtiden att erbjuda flera alternativ för behandling av migränanfall. Icke-specifika preparat såsom betablockerare, sartaner, tricykliska antidepressiva medel och antiepileptika har traditionellt använts för profylaktisk behandling av migrän. De nya CGRP-antikropparna lindrar signifikant symtomen hos ungefär varannan person med svår migrän, och hos en liten del av patienterna kan symtomen försvinna nästan helt. CGRP-antikroppar är så vitt vi nu vet säkra och tolereras väl, men det finns fortfarande bara begränsad information om säkerheten på lång sikt.

## Inledning

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen i hos personer i arbetsför ålder. Cirka 18 procent av kvinnor och 6 procent av män lider av migrän (1). Sjukdomsaktiviteten varierar dock avsevärt från person till person och hos samma person under olika livsskederna. Migrän drabbar oftast människor i arbetsför ålder, vilket leder till att sjukdomen inte bara orsakar mänskligt lidande utan också betydande ekonomiska förluster för samhället, särskilt i form av sjukfrånvaro. Kronisk migrän är en svår form av sjukdomen, där patienterna per definition har huvudvärk i minst femton dagar i månaden och minst åtta av dessa är migrändagar (2). Prevalensen av kronisk migrän är 1–2 procent.

Utan behandling pågår ett migränanfall vanligen i 4–72 timmar. Typiska symtom är förutom huvudvärken också illamående och sensorisk överkänslighet. Patienter vill vanligen hellre vara stilla än röra sig under ett

migränanfall. Dessutom upplever ungefär en tredjedel av patienterna aurasymtom i början av migränanfallet. Det mest typiska aurasymtomet är ett växande sicksackmönster, men auran kan också yttra sig som svårigheter i talproduktion och ensidiga domningar.

Migrändiagnosen är klinisk och maskinella undersökningar behövs sällan, och då närmast för att utesluta andra sjukdomar. Diagnos och behandling hör främst till primärvården, men i mer komplicerade fall kan neurologbedömning också vara nödvändig.

Om migrän ger symtom bara sporadiskt, är hörnstenarna i behandlingen att sätta in effektiv anfallsmedicinering och att undvika utlösande faktorer. Migrän med täta symtom kräver ofta profylaktisk läkemedelsbehandling.

Uppkomstmekanismen vid migrän är komplicerad och fortfarande dåligt förstådd, men en peptid relaterad till kalcitoninogenen (calcitonin gene-related peptide, CGRP) anses vara den centrala transmittorsubstansen (3). CGRP har också varit målet för utvecklingen av nya läkemedel för både profylax och anfallsbehandling.

## Behandling av migränanfall

Migränanfall kan ibland vara så lindriga att ingen anfallsmedicinering behövs, men

### SKRIBENTEN

Ville Artto, docent, specialistläkare i neurologi HUS  
Neurocentrum, neurologi

**Tabell 1.** Preparat för behandling av migränanfall och deras dosering

p.o. = per os

p.r. = per rectum

i.n. = intranasalt

LÄKEMEDELSGRUPP	LÄKEMEDEL	ENGÅNGSDOS OCH ADMINISTRATIONSVÄG
Smärtstillande läkemedel	acetylsalicylsyra	500–1000 mg p.o.
	diklofenak	25–75 mg p.o. 100 mg p.r.
	ibuprofen	400–1200 mg p.o.
	ketoprofen	50–200 mg p.o.
	naproxen	500–1000 mg p.o. 500 mg p.r. (specialtillståndspreparat)
	paracetamol	500–1000 mg p.o. 500–1000 mg p.r.
	tolfenamsyra	200 mg p.o.
Triptaner	almotriptan	12,5 mg p.o.
	eletriptan	40 mg p.o.
	frovatriptan	2,5 mg p.o.
	naratriptan	2,5 mg p.o.
	rizatriptan	10 mg p.o.
	sumatriptan	50–100 mg p.o. 10–20 mg i.n. 6 mg s.c.
	zolmitriptan	2,5 mg p.o. 5 mg i.n.
Antiemetika	metoklopramid	10 mg p.o. 10 mg p.r. (specialtillståndspreparat)
	proklorperazin	5–25 mg p.o.

vanligen behövs sådan medicinering. Alla anfallsläkemedel är mer effektiva om behandlingen kan sättas in medan migränsymtomen fortfarande är lindriga (4). Det är också bra att ta ställning till den optimala administrationsvägen för läkemedlet – om illamående som hör till migränsymtomen hindrar läkemedelsabsorptionen, kan ett parenteralt läkemedel vara effektivare. Att i tid ta ett antiemetiskt läkemedel kan också förbättra absorptionen av anfallsläkemedlet och samtidigt lindra migränrelaterat illamående.

Det anses vara viktigt att behandla enskilda migränattacker så snabbt och effektivt som möjligt, eftersom anfall som upprepade gånger behandlats för sent och ineffektivt kan leda till sensibilisering av hjärnans smärtbanor och till att migränen blir kronisk (5).

För en del patienter ger antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) tillräcklig lindring, men då behövs ofta en så kallad "migrändos", exempelvis 800–1200 mg ibuprofen. NSAID-

preparaten och andra läkemedel för behandling av migränanfall räknas upp i tabell 1 med doser och administrationsvägar.

Triptaner är förstahandsalternativ för behandling av svårare migränanfall. Triptanerna är selektiva 5-HT<sub>1B</sub>- och 5-HT<sub>1D</sub>-agonister (6). De anses i allmänhet vara säkra och väl tolererade anfallsläkemedel, när de används hos patienter utan kontraindikationer (ateroskleros, genomgången hjärninfarkt eller obehandlad hypertoni). I vissa länder (till exempel Sverige och Tyskland) säljs triptaner i små förpackningar receptfritt.

Sammanlagt sju triptaner har försäljnings-tillstånd. Även om alla triptaner har likartad verkningsmekanism, finns det individuella skillnader i effekt och tolerans mellan olika patienter, vilket gör det motiverat att vid behov pröva flera andra preparat om en triptan är ineffektiv eller olämplig för patienten. Subkutant administrerad sumatriptan (7) är den mest effektiva triptanen, men användningen

Tabell 2. Preparat som används för profylaktisk behandling av migrän och deras vanliga doseringar

LÄKEMEDELGRUPP	LÄKEMEDEL	VANLIG DOS
Betablockerare	propranolol (p.o.)	20–240 mg/d
	metoprolol (p.o.)	47,5–190 mg/d
	bisoprolol (p.o.)	2,5–10 mg/d
Sartaner	kandesartan (p.o.)	4–16 mg/d
Antidepressiva läkemedel	amitriptylin (p.o.)	10–50 mg/d (om kvällen)
	nortriptylin (p.o.)	10–50 mg/d (om kvällen)
	venlafaxin (p.o.)	37,5–150 mg/d
Epilepsiläkemedel	topiramet (p.o.)*	Begynnelsesdos 25 mg/d, stegvis ökning till 50+50 mg
botulinumtoxin	botulinumtoxin (s.c.)**	155–195 IE var 3–4 månad
CGRP-antikroppar *	epinezumab ***(i.v.)	100 mg med 3 månaders intervall
	erenumab (s.c.)	70 eller 140 mg med 4 veckors intervall
	fremanezumab (s.c.)	225 mg en gång i månaden eller 675 mg med 3 månaders intervall
	galkanezumab (s.c.)	120 mg en gång i månaden första dosen 240 mg

\*evidens för effekt också vid kronisk migrän

\*\*evidens för effekt enbart vid kronisk migrän

\*\*\*inte försäljningstillstånd när detta skrivs 12/20

begränsas av att en del patienter upplever injektionen som obehaglig och av att preparatet är dyrare än andra triptaner.

Frovatriptan har en klart längre halveringstid än de övriga triptanerna (8). Denna egenskap kan utnyttjas vid menstruationsrelaterad migrän, där migränsymtomen ofta återkommer under flera dagar alltid när triptaneffekten tar slut.

Anfallsläkemedel med olika verkningsmekanism kan vid behov kombineras, och det har visats att en kombination av triptan och NSAID är effektivare än något av medlen för sig (9).

### Läkemedelsprofylax vid migrän

När man bedömer behovet av läkemedelsprofylax bör man beakta migränsymtomens frekvens, svårighetsgrad, duration och svar på anfallsläkemedel. Det är motiverat att överväga insättande av läkemedelsprofylax om migränen ger symptom veckovis, men indikationen bör inte vara enbart ett visst antal anfall, utan det väsentliga är hur mycket anfällen inkräktar på det dagliga livet. Det har uppskattats att en betydande del av de migränpatienter som inte står på läkemedelsprofylax skulle ha nytta av profylax (10).

Det valda profylaxläkemedlet bör provas i minst en till två månader innan dess effekt eller brist på effekt kan utvärderas på ett tillförlitligt sätt, och det bör säkerställas att

dosen har varit tillräckligt stor. Det är också på sin plats att tidvis utvärdera svaret på en insatt behandling. En huvudvärksdagbok är ett viktigt verktyg för att bedöma behovet och effekten av profylax.

Läkemedel som används för migränprofylax listas i tabell 2. Vanlig, episodisk migrän har traditionellt behandlats med 1) läkemedel som inverkar på blodcirkulationen, 2) tricykliska antidepressiva medel och 3) antiepileptiska läkemedel. Man kan anta att de två förstnämnda läkemedelsgrupperna kan sättas in också på en allmänläkarmottagning. Injektioner med botulinumtoxin kan också användas för att behandla kronisk migrän. Migränspecifika biologiska hämmare, det vill säga CGRP-antikroppar, används för att behandla både kronisk och svårbehandlad episodisk migrän.

Vid valet av läkemedelsprofylax bör man också beakta patientens eventuella andra hälsoproblem och annan medicinering. Å andra sidan kan de fördelaktiga effekter som migränläkemedel har på eventuella andra sjukdomar (exempelvis annan smärta, sömnlöshet, hypertension) utnyttjas där det är möjligt.

### Traditionella profylaktiska migränläkemedel i tablettform

Bland betablockerarna finns mest erfarenhet och evidens för bisoprolol, metoprolol

---

och propranolol vid migränbehandling. Be-  
tablockerare tolereras i allmänhet väl, men  
försiktighet bör iakttas vid behandling av  
astmapatienter. Dessutom bör man beakta  
eventuell inverkan på prestationsförmågan  
vid idrott och annan fysisk ansträngning.  
Kandesartan är vanligen väl tolererat och  
eventuella problem har vanligtvis samband  
med blodtrycksfall som medlet orsakar (11).

Av de antidepressiva läkemedlen används  
främst de tricykliska medlen, nämligen ami-  
triptylin och nortriptylin (12) som migrän-  
profylax. Startdosen för båda är vanligtvis 10  
mg om kvällen, och dosen ökas med 10 mg åt  
gången vid behov. Det är mycket individuellt  
vad som är lagom stor dos. Den vanligaste  
biverkningen är trötthet, men den tröttande  
effekten kan också utnyttjas för att behandla  
migränpatienter med sömnlöshet. Muntorrhet  
är en annan vanlig biverkning. Båda fenome-  
nen är starkt dosberoende.

Tricykliska antidepressiva medel är extra  
bra alternativ om patienten har spännings-  
huvudvärk eller annan kronisk smärta utöver  
migrän. Vid behandling av spänningshuvud-  
värk är ett potentiellt alternativ också en kom-  
bination av amitriptylin och klordiazepoxid  
(12,5/5 mg) som några veckors kur.

Av de antiepileptiska läkemedlen har to-  
piramat den bästa evidensen för effekt, och  
medlet har visat sig vara användbart inte bara  
vid episodisk migrän utan också vid behand-  
ling av kronisk migrän (13). Startdosen är  
vanligtvis 25 mg om dygnet, och dygnsdosen  
ökas med 25 mg varannan vecka med en nivå  
på 50 mg morgon och kväll som mål. Använd-  
ningen av topiramat begränsas dock ofta av  
biverkningar. De vanligaste är stickningar i  
 huden, aptitlöshet och kognitiva svårigheter.  
Topiramat bör undvikas hos migränpatienter  
som lider av depression, eftersom det kan  
förvärra depressionstendensen.

Lamotrigin används främst för att förebygga  
aurasyntom eller som profylax vid migrän  
med kraftig aura (14). Det finns också evidens  
för att valproat är effektivt vid behandling av  
migrän, men på grund av fostertoxicitet ska  
det inte användas av kvinnor i fertil ålder.

### Botulinumtoxin

Botulinumtoxin har visats vara till nytta för  
patienter med kronisk migrän (15), men i mot-  
sats till vissa hypoteser är det inte användbart  
vid behandling av spänningshuvudvärk. Dess  
effekt antas grundas på hämning av neu-  
ropeptidfrisättning vid trigeminussynapser.

Hos migränpatienter som svarar positivt på  
injektioner med botulinumtoxin har intra-  
venösa CGRP-nivåer visats minska i takt med  
behandlingen (16).

Mängden som administreras per gång är  
vanligen 155–195 internationella enheter  
(IE) uppdelad på 31–39 botulinumtoxinin-  
jektioner med 5 IE. Behandlingen upprepas  
vanligtvis med tre till fyra månaders intervall  
på mottagningen hos en neurolog eller någon  
annan yrkesutbildad person med insikter i  
behandlingen.

### CGRP-antikroppar

Monoklonala CGRP-antikroppar är de första  
migränspecifika profylaktiska läkemedlen (3).  
De riktar sig antingen mot CGRP-receptorn  
(erenumab) eller själva peptiden (eptinezumab,  
fremanezumab och galkanezumab) och  
alla tre godkända preparaten administreras  
subkutant (tabell 2). Epinezumab (inget för-  
säljningstillstånd 2020) ges intravenöst.

CGRP-antikroppar är indicerade för be-  
handling av svår migrän, och de berättigar  
till begränsad grundersättning från FPA för  
patienter som har minst åtta migrändagar i  
månaden och som tidigare har prövat minst  
två traditionella profylaktiska läkemedel utan  
effekt, eller med biverkningar som gör att de  
inte kan användas. Behandlingssvaret utvär-  
deras efter tre månaders användning, och man  
kan ansöka om fortsatt läkemedelsersättning  
för patienten om migrändagarna minskar med  
minst 50 procent.

Effekten av CGRP-antikroppar har visats  
vid både episodisk och vid kronisk migrän.  
Cirka 50 procent av patienterna får bra hjälp  
av antikropparna, vilket innebär att antalet  
migrändagar åtminstone halveras. En del  
av patienterna får ett så bra svar att migrän-  
symtomen kan försvinna nästan helt trots att  
utgångssituationen är mycket svår. I läkeme-  
delsstudier har biverkningarna varit på samma  
nivå som hos placebobehandlade patienter,  
men det finns fortfarande begränsade data  
om säkerheten på lång sikt.

### Behandling av migrän med icke-invasiv neurostimulering

Neurostimuleringens potential vid behandling  
av olika smärtsjukdomar har länge varit före-  
mål för intresse, men fokus för den medicinska  
behandlingen av migrän har traditionellt  
legat på läkemedel. Preliminär evidens för  
effekt har dock erhållits med tre olika icke-

---

invasiva neurostimulatorer (17). Det bör ändå noteras att studierna är ganska små.

Effekten av en supraorbital neurostimulator (Cefaly®) har studerats både vid anfall och som profylax. En occipital stimulator (spring-TMS®) har undersökts för anfallsbehandling och en vagusstimulator (gammaCore®) för profylax. Användningen av alla dessa är ver-terligen mycket begränsad i Finland.

## Läkemedelsutlöst huvudvärk

Den främsta externa orsaken till att migrän blir kronisk är överdriven användning av anfallsläkemedel (18). Opiater är de läkemedel som allra lättast ger upphov till läkemedelsutlöst huvudvärk och de bör därför undvikas vid behandling av migrän, men också triptaner och NSAID predisponerar för tillståndet. Därför bör användningen av alla anfallsläkemedel begränsas så att de i det långa loppet inte tas oftare än två till tre dagar i veckan. En noggrant ifyllt huvudvärksdagbok, där också de använda anfallsläkemedlen antecknas, är ett viktigt verktyg för att bedöma läkemedelsutlöst huvudvärk.

Att förebygga läkemedelsutlöst huvudvärk genom att informera migränpatienter och vårdpersonal om problemen med överanvändning av läkemedel, är mer meningsfullt än att behandla en redan uppkommen skada. Man vet dessutom att redan information om läkemedelsutlöst huvudvärk för drabbade patienter minskar antalet huvudvärksdagar och användningen av anfallsläkemedel.

I besvärliga fall har läkemedelsavvänjning traditionellt varit hörnstenen i behandlingen. En ny dansk studie visar emellertid att läkemedelsprofylax och information om läkemedelsutlöst huvudvärk är lika effektiva som avvänjning, också när bara traditionella profylaktiska läkemedel i tablettform används (19). Dessutom är CGRP-antikroppar åtminstone lika effektiva hos migränpatienter med läkemedelsutlöst huvudvärk som hos de som inte är drabbade (20). Därför bedöms det från patient till patient om behandlingen av läkemedelsutlöst huvudvärk hellre bör inledas med optimerad läkemedelsprofylax eller med läkemedelsavvänjning.

## Framtidsutsikter inom migränbehandling

En stor del av migränpatienterna får bra hjälp av nuvarande anfallsläkemedel, alltså triptaner och NSAID, men hos en del är

svaret fortfarande otillräckligt eller så kan biverkningar begränsa användningen av dessa läkemedel. En särskild utmaning för att finna ett effektivt anfallsläkemedel är patienter, där användningen av triptaner begränsas av vasokonstriktion (se kontraindikationer ovan).

Gepanter är lågmolekylära CGRP-antagonister som anses vara lämpliga också när triptaner är kontraindicerade på grund av risken för arteriell trombos (21). Det finns placebokontrollerad evidens för effekten av ubrogepant, rimegepant och vazegepant vid behandling av migränanfall. De två första administreras oralt och det tredje intranasalt. Rimegepant och atogepant studeras också för migränprofylax.

Ditanerna är en annan ny kategori av läkemedel för behandling av migränanfall som inte orsakar vasokonstriktion (22). De är selektiva 5-HT<sub>1F</sub>-agonister. Det fortfarande oklart om gepanter och ditaner på samma sätt som triptaner och NSAID vid omfattande användning predisponerar för läkemedelsutlöst huvudvärk, och på så sätt till att migrän blir kronisk. När detta skrivs har gepanter eller ditaner ännu inte försäljningstillstånd i Finland.

## Avslutning

Migrän är en vanlig sjukdom som normalt behandlas i primärvården. Rätt diagnos är en förutsättning för rätt behandling. Migrän manifesteras på mycket olika sätt hos olika patienter och därför bör behandlingen också skraddarsys. Det är väsentligt att snabbt upptäcka det eventuella behovet av profylaktisk medicinering och patientens risk för att utveckla läkemedelsutlöst huvudvärk. Nya målstyrda behandlingar ger fler möjligheter för att behandla särskilt svår migrän.

**Ville Artto**  
ville.artto@hus.fi

*Bindningar:*

*Expertarvode (Teva), föreläsningsarvoden (Novartis, Teva, Lilly), ersättning för produktion av utbildningsmaterial (Teva), rese-, inkvartings- och möteskostnader (Merck, Sanofi, Teva).*

## Referenser:

1. Charles A. Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:553-61
2. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology.* 2016;12:455-64
3. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology.* 2018;14(6):338-50

- 
4. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, De Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine - "Act when Mild (AwM)": A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008;28(4):383-91
  5. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688-95
  6. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000;60(6):1259-87
  7. Pfaffenrath V, Cleal A, Patel P, Pilgrim AJ, Winter PDO, Andersson PG, et al. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. In: *European Neurology*. 1991;31(5):323-31
  8. Sanford M. Frovatriptan: A review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2012;26(9):791-811
  9. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2007;297(13):1443-54
  10. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103-22
  11. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(1):65-9
  12. Xu XM, Yang C, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1022-31
  13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-23
  14. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-32
  15. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, Degryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358-73
  16. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156(5):820-24
  17. Vukovic Cvetkovic V, Jensen RH. Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019;139(1):4-17
  18. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(10):575-83
  19. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1069-78
  20. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):2309-20
  21. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):555-67
  22. M. Färkkilä, H.-C. Diener, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: A phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):405-13

---

## Summary

### **Current and emerging treatment options for migraine**

*Migraine is the most common neurological disorder among the working-age population. If the migraine occurs only sporadically, the cornerstones of treatment are avoidance of the predisposing factors and resorting to optimized acute medication when necessary. However, if the migraine occurs weekly or even more often, preventive medications should be considered.*

*CGRP antibodies are the very first migraine-specific preventive medication, and they have shown to be effective and well tolerated in the treatment of highly active and chronic migraine. Gepants are a novel class of drugs for acute migraine treatment, and they give new options for migraine patients.*



---

# Primär vaskulit i centrala nervsystemet – en differentialdiagnostisk utmaning

TOM PETTERSSON

---

Primär vaskulit i centrala nervsystemet (CNS-vaskulit) är en ovanlig sjukdom, men svår att skilja från många betydligt vanligare sjukdomar och misstänks därför relativt ofta. De vanligaste symtomen och fynden vid CNS-vaskulit är subakut eller kronisk huvudvärk, kognitiv funktionsnedsättning och multipla små hjärninfarkter. Primär CNS-vaskulit måste skiljas från systemisk vaskulit med CNS-engagemang, ett stort antal andra inflammatoriska och infektiösa sjukdomar, lymfoproliferativa sjukdomar, cerebrovaskulära sjukdomar och inte minst reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. Avsaknaden av icke-invasiva diagnostiska test och specifika bilddiagnostiska fynd gör diagnostiseringen av primär CNS-vaskulit komplicerad. Ett normalt fynd vid magnetkameraundersökning (MR), i synnerhet i kombination med ett normalt likvorfynd, talar ändå mycket starkt emot CNS-vaskulit. Hjärnbiopsi är guldstandard i diagnostiken men andelen falskt negativa fynd är stor. Högresolutions-MR är en lovande ny metod för visualisering av inflammation i artärerna i CNS. Både vid diagnostisering och behandling av primär CNS-vaskulit är multidisciplinärt samarbete av största betydelse.

Primär vaskulit i centrala nervsystemet (primär CNS-vaskulit, primary angiitis of the central nervous system, PACNS) beskrevs redan på 1950-talet, men utgör alltjämt en ansenlig diagnostisk utmaning (1–4). Som namnet säger är sjukdomen begränsad till centrala nervsystemet, det vill säga till hjärnan och ryggmärgen. CNS-vaskulit är en allvarlig sjukdom som kan leda till komplikationer i form av bestående neurologiska bortfallssymtom och invaliditet (2,5). En väl underbyggd diagnos baserad på anamnes, kliniska fynd, laboratorieresultat, bilddiagnostik och vid behov hjärnbiopsi är av största betydelse för framgångsrik behandling. I det kliniska arbetet gäller det att skilja mellan

primär CNS-vaskulit och alla de många tillstånd som kan orsaka liknande eller rentav identiska symtom (2,3,5). Sådana är bland andra systemisk och sekundär vaskulit med CNS-manifestationer, andra inflammatoriska och infektiösa sjukdomar, cerebrovaskulära sjukdomar, hjärnemboli, vasokonstriktiva tillstånd och lymfoproliferativa sjukdomar. Eftersom många av de differentialdiagnostiska tillstånden är vanliga, finns det i det kliniska arbetet inte sällan anledning att misstänka primär CNS-vaskulit. I föreliggande översikt beskrivs primär CNS-vaskulit framför allt ur ett differentialdiagnostiskt perspektiv.

## Epidemiologi

Primär CNS-vaskulit är en mycket ovanlig sjukdom. Incidensen har beräknats till 2,4 insjuknade per en miljon personår (6). Enligt de flesta rapporter drabbas män något oftare än kvinnor. Medianåldern vid insjuknandet är ungefär 50 år men sjukdomen kan bryta ut i vilken ålder som helst. Hos personer under 50 år står primär CNS-vaskulit för 3–5 procent av alla slaganfall (6).

### SKRIBENTEN

#### Tom Pettersson

Med.o.kir.dr, professor h.c.

Specialist i intermedicin och reumatologi

Huvudredaktör för Finska Läkaresällskapets

Handlingar

## Symtom

Primär CNS-vaskulit börjar oftast subakut eller smygande med diffusa symtom under veckor till månader (2,5). Symtomen varierar kraftigt; inget enskilt symtom är specifikt för sjukdomen. Huvudvärk som gradvis förvärras är det vanligaste debutsymtomet. Plötslig svår huvudvärk, så kallad åskknallshuvudvärk ("thunderclap headache") orsakas nästan aldrig av CNS-vaskulit utan ska genast väcka misstanke om en av de vanligaste imitatorerna, nämligen reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCSV, se nedan). Kognitiva funktionsnedsättningar är vanliga vid primär CNS-vaskulit. De förekommer hos 60 procent som debutsymtom och nästan hos alla i något stadium av sjukdomen och kan yttra sig i förvirringssymtom, minnesstörningar och personlighetsförändringar. Multipla slaganfall med fokala manifestationer kan vara debutsymtom vid CNS-vaskulit, och därigenom kan sjukdomen också börja akut. Infarkt av ett enskilt område i hjärnan i kombination med avsaknad av kognitiva symtom är emellertid inte typiskt för CNS-vaskulit. Allmänsymtom såsom avmagring, feber, nattsvettning, utslag och muskelvärk är ovanliga vid primär CNS-vaskulit och ska leda till misstanke om systemsjukdom.

Enligt en av världens ledande CNS-vaskulitforskare, Leonard Calabrese i Cleveland, Ohio, USA, ska primär CNS-vaskulit misstänkas i följande situationer (3):

- Cerebrala vaskulära händelser som drabbar olika områden av hjärnan vid flera på varandra följande tidpunkter och där man finner inflammatoriska förändringar i cerebrospinalvätskan
- Ischemiska fynd i centrala nervsystemet hos unga personer som saknar traditionella riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom
- Kronisk meningit utan påvisad infektiös eller neoplastisk etiologi
- Subakut eller kronisk huvudvärk kopplad till kognitiv funktionsnedsättning och ofta med en aseptisk meningit i anamnesen
- En kombination av oförklarad lokal och diffus neurologisk störning.

## Differentialdiagnoser

Ett mycket stort antal tillstånd kan påminna om primär CNS-vaskulit (Tabell 1 (5)). När man beaktar detta och den varierande och specifika kliniska bilden vid primär CNS-

vaskulit är det lätt att inse de stora diagnostiska utmaningarna. Många av de prov som görs för att utreda möjligheten av primär CNS-vaskulit syftar till att utesluta eller åtminstone minska misstanken om andra tillstånd som kan ge upphov till liknande eller rentav samma kliniska symtom som de som ses vid CNS-vaskulit. Också för att bekräfta diagnosen primär CNS-vaskulit krävs det en omfattande diagnostisk arsenal. Att komma fram till en så exakt diagnos som möjligt är av största betydelse inte minst för att många av imitatorerna, speciellt infektioner, kräver en helt annan behandlingsstrategi än primär CNS-vaskulit.

Cerebrovaskulär sjukdom och emboliska händelser är de vanligaste av alla de många tillstånd som kan påminna om CNS-vaskulit. Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och tecken på ateroskleros på annat håll, till exempel perifer kärlsjukdom eller kranskärlssjukdom, kan kan ge stöd för misstanken om cerebrovaskulär sjukdom. Men eftersom hjärt-kärlsjukdomar är vanliga kan CNS-vaskulit inte uteslutas bara genom att konstatera närvaro av riskfaktorer. Koagulationsrubbningar såsom fosfolipidantikroppssyndrom orsakar inte sällan multipla hjärninfarkter och kan därför påminna extra mycket om CNS-vaskulit. Hjärninfarkt till följd av trombos eller emboli åtföljs emellertid endast sällan av inflammatoriska förändringar i cerebrospinalvätskan, vilket är en av orsakerna till att ett normalt likvorfynd talar emot CNS-vaskulit.

Ett icke ovanligt tillstånd som måste skiljas från primär CNS-vaskulit är RCVS eller Call-Flemings syndrom, som tenderar att debutera med svår plötslig huvudvärk, så kallad åskknallshuvudvärk (7–9) (Tabell 2). Huvudvärken når sitt maximum inom en minut och påminner om den huvudvärk som ses vid subaraknoidalblödning. Upprepade dagliga attacker av åskknallshuvudvärk under en tidsperiod av 1–4 veckor är typiskt. Huvudvärken är oftast bilateral och uppträder för det mesta tillsammans med illamående, kräkningar och ljus- och ljudkänslighet. Den svåra smärtan varar vanligen mellan en och tre timmar men kan pågå i flera dagar. Många patienter beskriver en utlösande faktor såsom sexuell aktivitet, fysisk ansträngning, hosta eller nysning. Vasoaktiva serotonerga och sympatomimetiska läkemedel har rapporterats utlösa RCVS. Bland de utlösande faktorerna ska också olagliga droger nämnas, i syn-

---

nerhet amfetamin och kokain, men också cannabis. Ett flertal andra orsaker finns också rapporterade, exempelvis porfyri, hyperkalcemi, skallskada, neurokirurgiska ingrepp, feokromocytom och bronkialkarcinoid. Postpartumangiopati är en klassisk form av RCVS. Om anamnesen talar för RCVS kan en några dagar lång uppföljning för eventuell klinisk och angiografisk förbättring styrka diagnosen, och på så sätt kan onödig immunsuppressiv behandling undvikas. En säker RCVS-diagnos förutsätter angiografiska förändringar med stenoser och dilatation av cerebrala artärer och fullständig normalisering efter tolv veckor.

Det är viktigt att utesluta möjligheten av infektiös sekundär vaskulit, i synnerhet med beaktande av de potentiellt katastrofala konsekvenserna om en patient med en infektion får immunsuppressiv behandling. Det är välkänt att varicella-zostervirus kan infiltrera hjärnans blodkärl och ge upphov till i stort sett alla symtom som påträffas vid primär CNS-vaskulit. Andra infektiösa agenser som kan orsaka sekundär CNS-vaskulit är HIV, cytomegalovirus, hepatit B- och C-virus och bakterier såsom *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* och *Borrelia burgdorferi*, liksom också protozoer och svampar. Vid bakteriell endokardit är det inte ovanligt med hjärnembolier. Om den kliniska bilden väcker misstanke om prionsjukdomar ska inte heller de glömmas bort.

Under den pågående coronaviruspandemin har det visat sig att allvarliga CNS-symtom inte är ovanliga hos patienter med svår covid-19 (10). Hjärninfarkter med neurologiska bortfallssymtom har rapporterats tidigt under sjukdomsförloppet. I senare stadier av sjukdomen har en sjukdomsbild med mikroinfarkter och mikroblödningar som påminner om CNS-vaskulit beskrivits. Vid magnetisk resonansangiografi (MR-angiografi) har man observerat ökad uppladdning av kontrastmedel i stora och medelstora cerebrala artärer, vilket väcker misstanke om vaskulit även om fyndet saknar specificitet (11). Det är uppenbart att differentialdiagnostiken vid primär CNS-vaskulit också måste omfatta covid-19.

Av största vikt är att en patient med suspect primär CNS-vaskulit blir undersökt med tanke på systemsjukdomar. Systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom, granulomatös polyangit, eosinofil granulomatös polyangit, polyarteritis nodosa,

Behçets sjukdom och sarkoidos hör till de systemsjukdomar som kan orsaka CNS-vaskulit eller vars övriga neurologiska manifestationer kan påminna om CNS-vaskulit. Synförlust i samband med huvudvärk hos personer över 50 år ska väcka misstanke om jättecellsarterit. En speciell sjukdom värd att beakta är Susacs syndrom som kännetecknas av triaden synförlust på grund av ocklusion av grenar av näthinnans artärer, sensorisk-neuralt hörselbortfall och förändringar i corpus callosum. De flesta patienter med Susacs syndrom har till en början ofullständiga symtombilder, vilket gör det svårt att komma sjukdomen på spåren (12).

Cerebral amyloidangiopati är en kärlsjukdom som kan associeras med inflammatoriska förändringar i och kring kärlväggen (13). Det amyloidprotein som inlagras i kärlväggen är beta-amyloid, det vill säga samma protein som placken vid Alzheimers sjukdom består av. Cerebral amyloidangiopati kan ge upphov till expansiva förändringar i hjärnvävnaden och yttrar sig inte sällan i hjärnblödningar, ofta mikrohemorragier. Diagnosen kräver hjärnbiopsi och adekvata färgningar för påvisande av beta-amyloid.

Ett ökande antal ärftliga sjukdomar har visat sig kunna påminna om primär CNS-vaskulit. CADASIL (cerebral autosomalt dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati) är en dominant ärftlig sjukdom som yttrar sig i huvudvärk, upprepade slaganfall och kognitiva funktionsnedsättningar samt karakteristiska förändringar i den vita substansen vid magnetkameraundersökning (MR) (14). RVSL (retinal vaskulopati med cerebral leukoencefalopati) är en annan dominant ärftlig sjukdom som börjar i medelåldern och yttrar sig i synrubbingar och mikroinfarkter i hjärnan. Det gäller att vara observant på dessa alternativ, om patienten är ung eller medelålders eller har en släktanamnes av sjukdomar i centrala nervsystemet.

Fibromuskulär dysplasi och sjukdomen moyamoya är inte ovanliga angiografiska fynd som relativt lätt kan skiljas från CNS-vaskulit, eftersom de ofta också drabbar extrakraniala och proximala intrakraniala artärer, vilket i allmänhet inte ses vid CNS-vaskulit. Takayasus arterit, som drabbar aorta och dess förgreningar hos framför allt unga kvinnor, leder till blodkärlsförträngningar som kan orsaka minskad blodförsörjning till hjärnan med slaganfall, övergående attacker av yrsel och synstörningar som följd.

**Tabell 1.** Differentialdiagnoser vid misstanke om primär CNS-vaskulit.

### Infektioner

- Virus, t.ex. varicella-zostervirus, HIV, covid-19
- Bakterier, t.ex. syfilis, neuroborrelios, mykobakterier
- Svamp, t.ex. aspergillos, nokardios, kryptokockos
- Endocarditis lenta

### Cancer

- Intravaskulärt lymfom
- Gliomatosis cerebri

### Systemiska inflammatoriska sjukdomar

- Systemisk lupus erythematosus
- Granulomatös polyangit
- Eosinofil granulomatös polyangit
- Behçets sjukdom
- Sjögrens syndrom
- Polyarteritis nodosa
- Neurosarkoidos
- Jättecellarterit
- Takayasu arterit
- Susacs syndrom

### Ärftliga tillstånd

- CADASIL<sup>1</sup>
- RVCL<sup>2</sup>

### Övriga

- Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom
- Intrakraniell ateroskleros
- Förmaksflimmer med embolisering
- Myxom i vänster förmak
- Fosfolipidantikroppssyndrom och andra hyperkoagulationstillstånd
- Hypertensiv vaskulopati
- Dissektion av cerebral artär
- Fibromuskulär dysplasi
- Sjukdomen moyamoya
- Strålningsvaskulopati
- Demyeliniserande sjukdomar, t.ex. multipel skleros
- Cerebral venös sinustrombos
- Cerebral amyloidangiopati
- Autoimmun encefalit

<sup>1</sup> Cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati.

<sup>2</sup> Retinal vaskulopati med cerebral leukoencefalopati.

### Utredningsgången

Att ställa en snabb och korrekt diagnos av primär CNS-vaskulit är en stor utmaning för

klirikern. Diagnostiseringen förutsätter nära samarbete mellan ett flertal specialister såsom neurologer, reumatologer, neuroradiologer, infektionsspecialister, laboratorieläkare och vid behov neurokirurger och patologer. Diagnosen ställs genom en sammanvägning av anamnesticke uppgifter, fynd i status, laboratorieundersökningar och bilddiagnostiska undersökningar, hjärnbiopsi och inte minst uteslutande av andra orsaker (2–5).

### Initial utredning

En noggrann anamnes och fysikalisk undersökning är av största betydelse när orsaken till misstänkt CNS-vaskulit ska utredas. Symtom i anamnesen och fynd i status som kan ge hållpunkter för en eventuell systemisk sjukdom är feber, avmagring, utslag, inflammation i näsans bihålor, led- och muskelsmär, mun- och ögontorrhet, mun- och genitilsår, ögoninflammation, djupa ventromboser och upprepade missfall. Eventuell läkemedels- och reseanamnes samt uppgifter om eventuell exponering för externa agenser ska inkluderas i utredningen. Släktanamnesen är av största betydelse när det gäller att komma åt arftliga orsaker såsom CADASIL och RVCL på spåren. Anamnesticke uppgifter om cerebrovaskulära riskfaktorer såsom hypertension och diabetes är viktiga bakgrundsfaktorer, men de utesluter inte möjligheten av CNS-vaskulit.

För att utesluta möjligheten av emboliska händelser ska ekokardiografi, transtorakal eller transesofageal, och EKG samt vid behov EKG-monitorering utföras. Evaluering av lipidstatus och eventuell diabetes hör till de grundläggande undersökningarna. Vid tecken på encefalopati ska toxiska och metaboliska orsaker utredas. Om den initiala undersökningen eller den epidemiologiska situationen tyder på en infektion hör adekvata odlingar, serologiska och molekylärgenetiska undersökningar till utredningen.

Bestämning av akutfasreaktanter såsom erytrocyternas sänkningsreaktion ("sänkan") och C-reaktivt protein (CRP) liksom blod- och urinstatus hör naturligtvis till utredningsgången. Alla dessa är i regel normala eller negativa vid primär CNS-vaskulit, men ska undersökas för att man ska försäkra sig om att det inte är fråga om en systemisk sjukdom. Förekomst av antinukleära antikroppar, DNA-antikroppar, anticytoplastiska neutrofilantikroppar (ANCA) och fosfolipidantikroppar undersöks med tanke på eventuell systemisk bindvävsjukdom, systemisk vaskulit och fosfolipidantikrops-

**Tabell 2.** Jämförelse mellan primär CNS-vaskulit och reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCVS).

	Primär CNS-vaskulit	RCVS
Könsfördelning	Lika vanlig hos kvinnor som hos män	Vanlig hos 20–50-åriga kvinnor
Debutsymtom	Smygande eller subakut debut av huvudvärk och kognitiv funktionsnedsättning	Plötslig debut av åskknallshuvudvärk med eller utan bortfallssymtom
Kliniskt förlopp	Återkommande, kronisk	Monofasisk, i allmänhet remission inom 1 månad
Cerebrospinalvätska	Lymfocytos och/eller ökning av proteinkoncentrationen hos ca 90 %	Normalt fynd
Bilddiagnostik	Varierande fynd: ischemiska förändringar, blodkärlstenos, leptomeningeal uppladdning av kontrastmedel eller expansiva förändringar	Onormalt fynd, möjligen med ödem, subaraknoidal eller intrakraniell blödning
Histologi	Vaskulitförändringar	Normal
Behandling	Immunsuppression	Understödjande behandling, eventuellt kalciumkanalhämmare

syndrom. Också utredning av eventuell ärftlig trombosbenägenhet ska övervägas.

### Likvoranalys

Likvoranalys är ett av de allra viktigaste diagnostiska hjälpmedlen vid misstanke om CNS-vaskulit och ska utföras på alla patienter, som inte har kontraindikationer såsom förhöjt intrakraniellt tryck eller blödningsbenägenhet. Likvoranalys är av väsentlig betydelse för att påvisa infektion i centrala nervsystemet. Den har ett stort negativt prediktivt värde när det gäller att utesluta CNS-vaskulit, eftersom de flesta patienter (80–90 %) uppvisar åtminstone en avvikelse från det normala i cerebrospinalvätskan. – Ett normalt likvorfynd talar alltså kraftigt emot CNS-vaskulit. Den vanligaste förändringen vid CNS-vaskulit är en lymfocytodominerad pleocytos och en förhöjd proteinkoncentration i kombination med en normal glukoskoncentration, alldeles som vid en aseptisk meningit.

Det pågår ett intensivt sökande efter biomarkörer med större specificitet för CNS-vaskulit än de nuvarande. En av de mer lovande är det proinflammatoriska cytokinet interleukin-17, som i en studie visade sig uppträda i signifikant högre koncentration i likvor vid CNS-vaskulit än vid icke-inflammatoriska tillstånd (15).

### Bilddiagnostik

Inget enskilt bilddiagnostiskt fynd är tillräckligt sensitivt eller specifikt för primär CNS-vaskulit, och därför kan diagnosen inte

ställas enbart på basis av bilddiagnostiska undersökningar. MR av hjärnan rekommenderas för alla patienter med misstänkt primär CNS-vaskulit eftersom undersökningen har hög sensitivitet. Specificiteten är däremot låg: ett stort antal ischemiska och demyeliniserande processer kan ge upphov till förändringar som inte går att skilja från dem som ses vid primär CNS-vaskulit. Av stort kliniskt värde är att ett normalt MR-fynd, i synnerhet i kombination med ett normalt likvorfynd, gör diagnosen primär CNS-vaskulit mycket osannolik. Blödning i hjärnparenkymet kan påträffas vid CNS-vaskulit och en liten andel av patienterna har tumörliknande förändringar på MR-bilderna.

Visualisering av hjärnans blodkärl med konventionell kateterangiografi, DT-angiografi eller MR-angiografi kan visa blodkärlstenoser som kan tyda på vaskulit. Ett klassiskt fynd vid CNS-vaskulit är alternerande stenoser och dilatationer ("pärlband") men samma mönster kan ses vid ateroskleros, RCVS, infektioner, läkemedelsutlöst vasospasm, migrän och hypertensiv vaskulopati. Inte heller förekomst av kollateraler pekar på någon specifik diagnos. Om sjukdomen är begränsad till de små blodkärlen räcker inte angiografiundersökningarnas upplösning till för att påvisa förändringar.

Magnetkameraundersökning med hög upplösning (HR-MR) är en ny och förfinad undersökningsmetod som har stor potential när det gäller diagnostisering av CNS-vaskulit. Med hjälp av HR-MR kan man visualisera både vägg och lumen i större cerebrala artärer. En koncentrisk uppladdning av kontrastmedel

(”enhancement”) talar för en inflammatorisk process, medan en excentrisk uppladdning eller avsaknad av uppladdning passar bättre in på ateroskleros och RCVS (16). Metoden utvecklas snabbt och har potential att särskilja sådana sjukdomar från varandra som inte kan särskiljas med konventionell MR-angiografi.

På senare tid har stigande uppmärksamhet ägnats åt oftalmologisk bilddiagnostik som hjälpmedel vid diagnostisering av neurologiska sjukdomar (4). Visualisering av näthinnans blodkärl med fluoresceinangiografi har visat sig kunna ge värdefull information när det gäller misstanke om vaskulit. Primär CNS-vaskulit involverar inte ögat men vissa specifika fynd kan leda till diagnos av ett antal imitatörer. Bland dem märks de ocklusioner i grenar av näthinneartären som ses vid Susacs syndrom och vid emboliska händelser. En systemsjukdom som kan ge upphov ett flertal ibland asymtomatiska intraokulära förändringar är sarkoidos, som till sina neurologiska symtom kan påminna om CNS-vaskulit.

### *Hjärnbiopsi*

Hjärnbiopsi betraktas som guldstandard för en CNS-vaskulitdiagnos och kan rekommenderas i oklara fall och när kraftig immunsuppressiv behandling övervägs. Ingreppet är inte riskfritt men ska övervägas när fyndet kan bedömas ha en avgörande betydelse för val av behandling. Val av biopsiplats görs utifrån MR-fyndet och den provbit som undersöks histologiskt bör innehålla hjärnhinnor, hjärnbark och subkortikal vävnad. Provet tas också för påvisande av mikroorganismer. Hjärnbiopsi har begränsad sensitivitet för CNS-vaskulit och andelen falskt negativa fynd är relativt stor (5). Ändå är undersökningen värdefull, eftersom den inte enbart kan bekräfta vaskulitdiagnosen utan också styrka diagnos av många sjukdomar som påminner om CNS-vaskulit, såsom infektioner och neoplasier. Vid vaskulit ses segmental inflammation, intimaproliferation och fibros och ibland Langhans jätteceller. Om fyndet passar in på CNS-vaskulit måste ytterligare undersökningar utföras för att påvisa eller utesluta systemisk och sekundär vaskulit.

### **Behandlingslinjer och prognos**

Om en sekundär orsak hittas till CNS-vaskulit ska behandlingen riktas mot den. Primär CNS-vaskulit är en så sällsynt sjukdom att dess behandling inte har kunnat studeras i kontrollerade och randomiserade undersökningar. Behandlingen baserar sig därför

på erfarenheter från studier av systemiska vaskuliter.

Primär CNS-vaskulit behandlas med immunsuppression i form av glukokortikoider, ofta i kombination med cyklofosfamid. Initialt ges prednison eller prednisolon: 1 milligram per kilogram kroppsvikt och dygn och dosen minskas gradvis, i allmänhet med 5–10 milligram per vecka under de första månaderna. Ofta inleds glukokortikoidbehandlingen med intravenöst metylprednisolon, 500–1000 milligram per dygn i tre på varandra följande dagar. Beslutet att sätta in cyklofosfamid fattas utifrån sjukdomens svårighetsgrad och progressionstakt. Cyklofosfamidbehandling ges i allmänhet 3–6 månader och pågår ända tills sjukdomen kan anses vara i remission, vilket innebär avsaknad av klinisk och radiologisk progression. Som underhållsterapi efter cyklofosfamidbehandlingen kan azatioprin och mykofenolatmofetil komma i fråga, alldeles som vid systemiska vaskuliter. Vid utebliven effekt av cyklofosfamid kan B-cellsdepletion med rituximab ha effekt men erfarenheterna av rituximabbehandling vid primär CNS-vaskulit är begränsade.

Att bedöma aktiviteten hos en CNS-vaskulit under pågående behandling är inte lätt. Nya neurologiska symtom tyder givetvis på att situationen inte är under kontroll. Den värdefullaste undersökningen under uppföljningen är MR av hjärnan, där nya parenkymatösa förändringar eller leptomeningeal uppladdning av kontrastmedel tyder på progression. Värdet av förnyad likvoranalys är inte studerat i detalj. Det är känt att de angiografiska förändringarna ofta inte korrigeras fullständigt och därför är angiografi eventuellt inte den bästa metoden för uppföljning.

Utan immunsuppressiv terapi har primär CNS-vaskulit dålig prognos, men med tidig korrekt diagnos och behandling ses en god respons hos 80 procent av patienterna (5). Mortaliteten har rapporterats ligga mellan 6 och 12 procent. Långtidsuppföljning visar att de flesta av patienterna har lindriga neurologiska symtom och att många har lindrig depression (17).

### **Avslutning**

Från att primär CNS-vaskulit beskrevs första gången på 1950-talet har diagnostiken tagit stora kliv framåt. Likväl finns det stora luckor i vår kunskap om hur sjukdomen uppkommer och vi saknar fortfarande tillräckligt sensitiva och specifika icke-invasiva diagnostiska test.

---

Det finns därför risk för både överdiagnostik och underdiagnostik av primär CNS-vaskulit. Många är de imitatorer som måste beaktas innan diagnosen primär CNS-vaskulit kan ställas. Efter att de vanligaste imitatorerna har uteslutits kan immunsuppressiv behandling bli aktuell också om diagnosen primär CNS-vaskulit är relativt svagt underbyggd, i synnerhet om de neurologiska symtomen framskrider. I sådana situationer måste den behandlande klinkern ständigt vara beredd att ifrågasätta den initiala diagnosen om den immunsuppressiva behandlingen inte har önskad effekt. Den snabba utvecklingen inom neuroradiologin och annan hjärnabbildning inger gott hopp om att diagnostiseringen av CNS-vaskulit ska underlättas i framtiden.

**Tom Pettersson**

tom.pettersson@helsinki.fi

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959;9:599-609.
2. Hietaharju A, Pettersson T, Nordström DCE, et al. Keskushermostovaskuliitit. *Duodecim* 2009;125:27-37.
3. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS-vasculitis: an approach to differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:37.
4. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis: advances in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:41-6.
5. Hajj-Ali RA, Singhai AB, Benseler S, et al. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-72.
6. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-51.
7. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19:1159-70.
8. Edvardsson B, Persson S. Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. *Läkartidningen* 2010;107:2002-5.
9. Ducros A, Hajj-Ali RA, Singhai AB, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *JAMA Neurol* 2014;71:368.
10. Laakso S, Myllykangas L, Hietaharju A. COVID-19-infektion neurologiset ilmentymät. *Duodecim* 2021;137:853-61.
11. Keller E, Brandt G, Winklhofer S, et al. Large and small cerebral vessel involvement in severe COVID-19. *Stroke* 2020;51:3719-22.
12. Laakso S, Seitsonen S, Tommila P, et al. Susacin oireyhtymä: silmänpohjan, sisäkorvan ja aivojen pienten valtimoiden tulehdussairaus. *Duodecim* 2021;137:173-9.
13. Cederqvist K, Paetau A, Haltia M. Aivojen amyloidiangiopatia – alidiagnosoitu aivoverenvuotojen syy. *Duodecim* 1998;114:134-41.
14. Kalimo, Aho, Amberla K, et al. CADASIL-tauti: perinnöllinen aivohalvauksiin ja dementiaan johtava valtimosairaus. *Duodecim* 1998;114:2041-52.
15. Thom V, Schmid S, Gelderblom M, et al. IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e214.
16. Mossa-Bascha M, Hwang WD, de Havenon A, et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke* 2015;46:1567-73.
17. Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, et al. Long-term outcomes of patients with primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl 117):45-51.

## Summary

### **Primary angiitis of the central nervous system – a differential diagnostic challenge**

*Primary angiitis of the central nervous system (PACNS) is an uncommon disease, which usually presents with subacute or chronic headache and decreased cognitive function. Because of big differences in treatment, PACNS must be distinguished from a great number of mimics, including systemic vasculitides with CNS manifestations, other inflammatory and infectious diseases, lymphoproliferative disease, cerebrovascular diseases, cerebral embolism and reversible cerebral vasoconstrictive syndrome. A diagnosis of PACNS is highly improbable if both magnetic resonance tomography (MRI) of the brain and cerebrospinal fluid analysis show normal findings. High resolution MRI is a new and promising technique for diagnosing PACNS.*

# Vad är MS och vad kan man göra åt sjukdomen? – Infopaket för allmänläkare

ANNA MAUNULA, SINI LAAKSO OCH PENTTI TIENARI

Finland är ett högprevalensområde för multipel skleros (MS). MS-patienterna är i arbetsför ålder och sjukdomen orsakar årligen stora kostnader för samhället. Det finns två typer av MS: relapserande-remitterande MS (RRMS) och primärprogressiv MS (PPMS).

Den mest betydande riskfaktorn för MS är EBV-seropositivitet, och framförallt mononukleos.

Prognosen för RRMS-patienter har förbättrats under de senaste årtiondena. Allt effektivare immunologiska läkemedel har kommit ut på marknaden och bland annat dessa tros påverka långtidsprognosen. Dessutom har de diagnostiska kriterierna ändrats så att allt lindrigare fall får diagnos, vilket också tros påverka prognosen. RRMS delas in i aktiv MS och mycket aktiv MS. De mest effektiva läkemedlen används för patienter med mycket aktiv MS. Dessa läkemedel har också de största riskerna för allvarliga biverkningar.

När RRMS framskridit till sekundärprogressivt stadium (SPMS) gagnas patienten inte längre av immunologisk behandling, eftersom sjukdomen framskridit från den inflammatoriska fasen till den neurodegenerativa fasen. Då har symtomatisk behandling och hjälpmedel en central roll för att uppehålla livskvaliteten och den självständiga funktionsförmågan.

Allmänläkarens roll är att misstänka MS på basis av patientens symtom och remittera patienten till den specialiserade sjukvården. Dessutom deltar allmänläkaren i den symtomatiska behandlingen, bedömningen av arbetsförmågan och uppföljningen av de patienter som inte får immunologisk behandling.

## SKRIBENTERNA

**Anna Maunula** är specialläkare i neurologi och arbetar deltid på Hyvinge sjukhus neurologiska poliklinik. Hon forskar i MS-relaterade ämnen med målsättning att doktorera.

**Sini Laakso** är specialläkare i neurologi och jobbar på HUS Neurocentrum i Mejlans sjukhus. Hon har doktorerat i immuntolerans och deltar som bäst i flera forskningsprojekt inom neuroimmunologi.

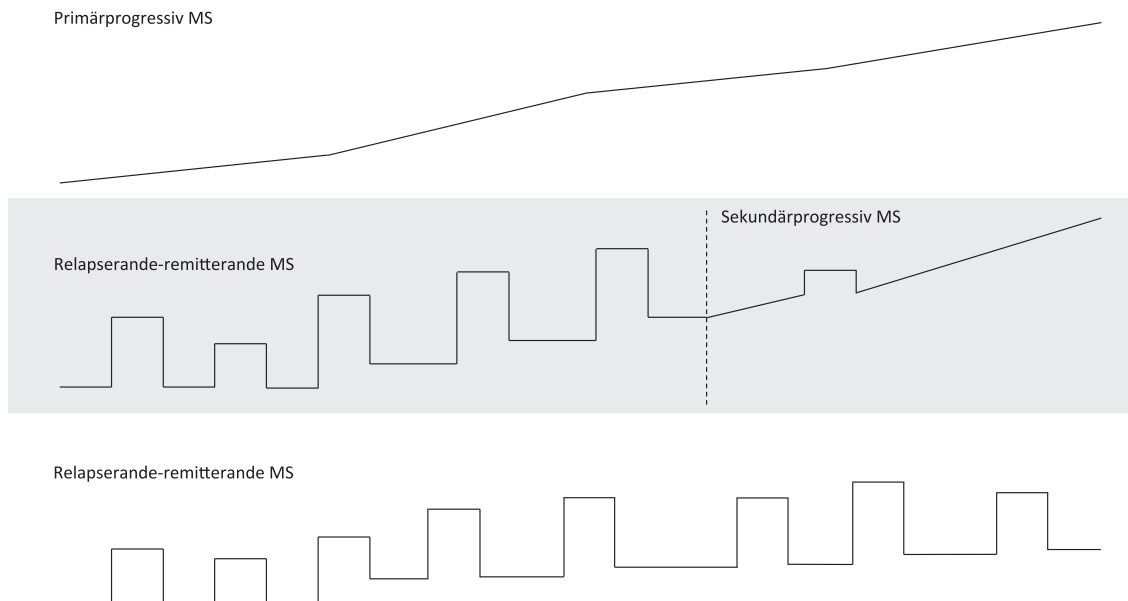
**Pentti Tienari** är professor i neuroimmunologi och avdelningsöverläkare på neurologiska polikliniken i Mejlans. Hans forskning på Biomedicum koncentrerar sig på MS och neurodegenerativa sjukdomar. På polikliniken vårdar han patienter med olika neuroimmunologiska sjukdomar bl.a. MS.

## Epidemiologi och samhällliga konsekvenser

Enligt det nationella MS-registret finns det över 10 000 patienter med MS i Finland. I internationell jämförelse är prevalensen av MS hög i Finland. Södra Österbotten är ett område med speciellt hög prevalens (1–3) och det finns en väst-östlig gradient i prevalensen inom landet. En finländsk studie från 2018 konstaterade att prevalensen i sydvästra Finland var 280/100 000 medan den var endast 168/100 000 i Norra Karelen (4). Skillnaden kan bero på demografiska, sociala och genetiska faktorer. Prevalensen i Södra Österbotten och sydvästra Finland är bland de högsta rapporterade i hela världen.

MS är en sjukdom som drabbar individer i arbetsför ålder. Det finns två olika typer av MS: relapserande-remitterande MS (RRMS) (cirka 90 procent av fallen i diagnoskedet) och





**Figur 1.** På bilden illustreras det typiska sjukdomsförloppet i RRMS och PPMS. Den översta kurvan visar PPMS där invaliditeten ackumuleras från början av sjukdomen utan att relapser förekommer. I RRMS förekommer återkommande relapser som återställs helt eller delvis. Under årens lopp kan invaliditet ackumulera och i vissa fall övergår sjukdomen senare i SPMS.

primärprogressiv MS (PPMS) (cirka 10 procent av fallen). Den genomsnittliga åldern när RRMS diagnostiseras ligger kring 30 år, medan PPMS diagnostiseras i snitt i 40 års ålder.

MS är den tredje vanligaste huvuddiagnosen för sjukpension i Finland hos 16–44-åringar (5). De kostnader som MS orsakar för samhället i Finland har uppskattats ligga i genomsnitt på 50 000 euro per år i en retrospektiv tvärsnittsstudie, där 553 av MS-förbundets medlemmar svarade på ett frågeformulär (6). I samma finländska undersökning konstaterades det att kostnaderna per individ var ju högre desto större grad av invaliditet individen har. Största delen av de totala kostnaderna, 37 procent, orsakades av sjukpension, medan läkemedelskostnader stod för 13 procent av kostnaderna.

### Patofysiologi och diagnos av MS

Multipel skleros (MS) är en kronisk inflammatorisk sjukdom i det centrala nervsystemet (CNS). Sjukdomen orsakar demyeliniserande plackbildningar i hjärnan eller ryggmärgen eller i bådadera. Placken ger upphov till olika neurologiska symtom beroende på skadans läge. Typiskt för relapserande-remitterande MS är att de neurologiska symtomen till en början uppträder som skov av neurologiska symtom, så kallade relapser, som vanligen

börjar långsamt under flera timmar eller dagar och lättar inom några dagar eller veckor. Primärprogressiv MS däremot karakteriseras av framskridande neurologiska symtom. Hos en del av patienterna framskrider RRMS i snitt cirka 15 år efter diagnosen till sekundärprogressiv MS (SPMS). SPMS definieras som framskridande neurologiska symtom utan att relapser förekommer. Den första relapsen i RRMS kallas för kliniskt isolerat syndrom (CIS) om patienten inte fyller de diagnostiska kriterierna för MS. Av patienter med CIS insjuknar 50–60 procent i MS under de följande 10 åren. Figur 1 illustrerar det typiska sjukdomsförloppet vid RRMS och PPMS.

Den exakta mekanismen som orsakar MS är okänd. Genetisk forskning samt de mest effektiva behandlingarna tyder på att lymfocyterna spelar en central roll i patofysiologin bakom MS. Genetiska risklokus för MS har i regel att göra med leukocyternas funktion (7) och de mest effektiva läkemedlen påverkar lymfocyternas funktion. T-lymfocyterna ansågs länge spela en central roll i patofysiologin, men efter att den monoklonala antikroppen mot B-lymfocyter, ocrelizumab, visade sig vara ett högst effektivt läkemedel mot MS har forskarna frågat sig vilken B-lymfocyternas roll är. B-lymfocyternas roll i patofysiologin tros bero på deras förmåga

att reglera T-lymfocyternas aktivitet. Vid MS finns det inget specifikt målantigen eller specifika antikroppar.

Låg D-vitaminhalt under barndomen är en känd riskfaktor för MS. D-vitaminhaltens betydelse är störst före skolåldern. Detta känner man till tack vare ärftlig rakit som är en känd riskfaktor för MS, fastän dessa patienter har D-vitaminsubstitution sedan 5–7 års ålder. Barn födda på våren (april-maj) har en 10 procent förhöjd risk att insjukna i MS, medan barn födda i november har en 10 procent nedsatt risk att insjukna. Skillnaden beror på D-vitaminhalten under graviditeten, som är lägre under vinterhalvåret och högre under sommarhalvåret.

Epstein-Barr-virusinfektion (EBV) och särskilt mononukleos är den starkaste kända riskfaktorn för MS, när man jämför populationer som är EBV-seropositiva och populationer som är EBV-seronegativa. EBV är ett herpesvirus som påträffas bland cirka 90–95 procent av befolkningen. Infektionen kan vara symtomfri under barndomen och yttra sig som mononukleos i tonåren. EBV infekterar B-lymfocyterna och stannar permanent i en del av dem (8). Största delen av tiden är viruset latent i B-lymfocyterna och vid en reaktivering dämpas aktiviteten av CD4+ och CD8+ T-lymfocyter. Förutom att ha ett samband med MS är EBV kanske mera känt för att orsaka Burkitts lymfom (9) och en del andra maligniteter i lymfoid och epitelial vävnad.

I en amerikansk undersökning bland militärpersonal med 305 individer som insjuknade i MS och 610 kontrollpersoner kunde man analysera tidigare tagna återkommande blodprov och påvisa att alla de 10 individer som var

EBV-negativa vid startpunkten konverterade till EBV-positiva, innan de insjuknade i MS. Däremot konverterade endast 35,7 procent av kontrollpersonerna till EBV-seropositivitet under uppföljningstiden (10). En tysk studie undersökte EBV-antikroppar med tre olika metoder bland 901 patienter med tidig MS och 16 603 patienter som hade testats för EBV-antikroppar under sin sjukhusvistelse. MS-patienterna visade sig ha en EBV-seropositivitet på 100 procent, medan den i referensgruppen var endast 95,2 procent (11). I en metaanalys av risken för EBV-seronegativa patienter att insjukna i MS, när studien använde två olika laboriemetoder för att finna EBV-antikroppar (ELISA och immunofluorescens) var oddskvoten 0,0, medan kvoten mätt med endast en metod (ELISA eller immunofluorescens) var 0,07–0,33 (12). Frågan är om EBV-infektion är nödvändigt för uppkomsten av MS eller inte. Tabell 1 innehåller mera information om kända riskfaktorer för MS.

Patofysiologin bakom MS är alltså en inflammatorisk process där lymfocyterna har en central roll. Det naturliga förloppet av RRMS känner man till från tiden före immunologiska läkemedel. Under de första, i snitt 15 åren sker relaps som återställs helt eller delvis. Under denna period är den inflammatoriska processen i CNS aktiv. Då det sekundärprogressiva stadiet inleds tänker man sig att den inflammatoriska aktiviteten helt eller delvis är förbi och den neurodegenerativa processen har inletts. Den inflammatoriska processen kan dämpas med immunologiska mediciner. Dessvärre finns det ingen medicinering som kan påverka den neurodegenerativa fasen i sjukdomen. Detta återspeglas också i att det

Tabell 1. Kända riskfaktorer för MS.

Riskfaktor	Oddsquot
Kön: kvinnor vs män	2,5 vs 1
Mononukleos	> 30*
Lindrig exponering för UV-strålning i barndomen (låg D-vitaminhalt)	1,5
Positiv släktanamnes	25
HLA-DR15,DQ6+	3–4
Rökning	1,6
Obesitas under barndomen	1,5–2
Organiska lösningsmedel	1,6
Skiftarbete	1,5
Födelsedatum under våren (april-maj)	1,1

\* I jämförelse med EBV-negativ population.

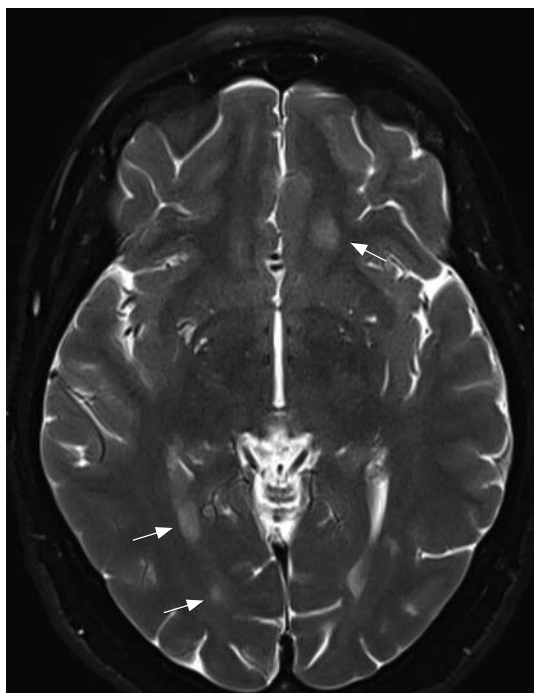
för PPMS fram till de senaste åren inte funnits någon medicinerings. Vid PPMS är den neurodegenerativa patofysiologin närvarande redan i diagnoskedet. Den enda PPMS-medicin som finns för närvarande är avsedd för individer som nyligen fått sin diagnos och därmed kan tänkas ha inflammatorisk aktivitet. Vid RRMS visar forskning att åldern vid sjukdomsdebuten korrelerar bättre än tid från diagnos till neurodegenerativ fas så att patienter med hög ålder vid insjuknandet har högre risk.

Diagnosen MS ställs enligt McDonald-kriterierna (13) efter typiska symtom för RRMS eller PPMS, typiskt fynd på magnetkameraundersökning (MR) och i likvorprov. På MR ses ljusa, ovala plackbildningar i hjärnan och eller ryggmärgen. Figur 2 visar ett typiskt fynd på MR hos en patient med MS. Lumbalpunktionen kan visa tecken på inflammation i det centrala nervsystemet (oligoklonalitet, IgG-index), men är också en viktig del av diagnostiken för att utesluta andra sjukdomar som exempelvis neuroborrelios eller vaskulit. Ospecifika förändringar i hjärnans vita substans är vanliga i befolkningen (14, 15) och de bör inte förväxlas med MS-plack. Patienten måste alltid ha haft ett för MS typiskt symtom för att kunna få diagnos. Det vanligaste felet vid diagnostiken av MS är att neurologiska symtom som inte är typiska för MS förekommer hos en individ som sedan konstateras ha förändringar i hjärnans vita substans, och tillsammans tolkas dessa symtom och fynd som tydande på MS (16).

### Immunologisk behandling av MS och prognos

Behandlingen av MS baserar sig på att minska den inflammatoriska aktiviteten i CNS. Läkemedel som används för behandlingen av MS minskar antalet årliga relaps och forskning visar att tidig insättning av immunologisk behandling kan påverka patienternas prognos i det långa loppet (17). Antalet läkemedel för MS har ökat kraftigt under de senaste tio åren. Fram till 2012 fanns endast tre immunmodulerande läkemedel (betainterferoner, glatirameracetat och natalizumab). Under 2012–2015 kom fyra nya läkemedel ut på marknaden (alemtuzumab, teriflunomid, fingolimod och dimetylfumarat). Efter 2017 lanserades ytterligare tre läkemedel (daklizumab, kladribin, och ocrelizumab), av vilka daklizumab drogs bort från marknaden på grund av svåra biverkningar.

För PPMS finns endast ett läkemedel som är indicerat, nämligen ocrelizumab. Off label-



**Figur 2.** På bilden ses ett typiskt MR-fynd hos en MS-patient. De ovala 3–5 mm långa demyeliniserande plackerna är utmärkta med pil. Undersökningen är gjord med 1,5 T MR och här ses en axiell T2-viktad bild. En patient som uppföljs på HUS Mejls sjukhus, neurologiska polikliniken.

föreskrivning av azatioprin och mitoxantron används i valda fall i denna patientgrupp.

RRMS delas in i aktiv och mycket aktiv MS beroende på relaps- och MR-aktiviteten. I tabell 2 ses de läkemedel som används i Finland för närvarande. De läkemedel som används vid mycket aktiv MS påverkar immunförsvaret kraftigare och kan ha svårare biverkningar. De används därför endast för de patienter som har svårare sjukdomsbild.

Betainterferon och glatirameracetat är de enda läkemedlen som kan användas under graviditet och amning. Betainterferonerna kan försvåra depression och spasticitet.

De vanligaste biverkningarna av dimetylfumarat är rodnad och gastrointestinala symtom; 100 mg acetylsalicylsyra per os hjälper mot rodnad.

De vanligaste biverkningarna av teriflunomid är en ökad tendens till infektioner, håravfall och förhöjt ALAT-värde. Teriflunomid har flera läkemedelsinteraktioner som bör tas i beaktande. Läkemedlet elimineras mycket långsamt ur kroppen. I snitt tar det åtta månader, men det kan ta upp till två år. Graviditet under behandling med teriflunomid är inte önskvärd, och om patienten blir gravid eller

**Tabell 2.** Läkemedel som påverkar sjukdomsförloppet vid MS.

Verkande ämne	Namn (dosering)	Funktionsmekanism	I användning sedan	Indikation
Beta-interferon-1b	Betaferon (s.c.)	Immunomodulering	1996	Aktiv MS
Beta-interferon-1a	Rebif (s.c.) Avonex (i.m.) Plegridy (s.c.)	Immunomodulering Immunomodulering Immunomodulering	1998 2000 2016	Aktiv MS Aktiv MS Aktiv MS
Glatirameracetat	Copaxone (s.c.)	Immunomodulering	2001	Aktiv MS
Natalizumab	Tysabri (i.v.)	Förhindrande av celltrafiken	2006	Mycket aktiv MS
Fingolimod	Gilenya (p.o.)	Förhindrande av celltrafiken	2012	Mycket aktiv MS
Teriflunomid	Aubagio (p.o.)	Immunomodulering	2013	Aktiv MS
Alemtuzumab	Lemtrada (i.v.)	Cytotoxicitet	2013	Mycket aktiv MS
Dimetylfumarat	Tecfidera (p.o.)	Immunomodulering	2015	Aktiv MS
Ocrelizumab	Ocrevus (i.v.)	Cytotoxicitet	2018	Aktiv och mycket aktiv MS
Kladribin	Mavenclad (p.o.)	Cytotoxicitet	2018	Aktiv MS

önskar bli gravid utförs försnabbad eliminering av läkemedlet med kolestyramin eller aktiv kol. Denna behandling får patienten på neurologiska polikliniken.

Kladribin doseras i tablettform med ett års mellanrum. Patienten tar två 4–5 dagars kurer av tabletterna med en månads mellanrum under både år 1 och år 2 av behandlingen. Effekten av medicineringen består i åtminstone fyra år. Ett särdrag för kladribin är att även män bör se till att ha en pålitlig preventionsmetod under behandlingen och sex månader efteråt. Detta beror på att kladribin är en purin analog som inkorporeras i DNA samt RNA och orsakar avbrott i de nya syntetiserade DNA- och RNA-strängarna. De vanligaste biverkningarna är lymfopeni, herpesinfektioner, utslag och alopeci.

De vanligaste biverkningarna av fingolimodmedicinering är en benägenhet för infektioner, avvikelser i AV-ledningen och bradykardi, förhöjda levervärden och svullnad i makula. På grund av eventuella kardiologiska biverkningar påbörjas medicineringen alltid på neurologiska polikliniken. Fingolimodmedicineringen bör pausas vid svåra infektioner (sepsis, pneumoni och pyelonefrit). Om medicineringen pausas i mer än två veckor måste den börjas på nytt under uppföljning på neurologiska polikliniken på grund av risken för kardiologiska biverkningar.

Patienter som använder alemtuzumab har förhöjd risk att få autoimmuna sjukdomar: 30 procent av patienterna får en sjukdom i sköldkörteln och 1–3 procent får idiopatisk

trombocytopeni. Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar att användningen av alemtuzumab begränsas till följd av rapporter om sällsynta men allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall. I dagsläget påbörjas alemtuzumab endast i specialfall och de patienter som redan påbörjat medicineringen kan fortsätta behandlingen om den anses nödvändig för patienten.

Natalizumab doseras intravenöst på sjukhuset med fyra veckors mellanrum. De vanligaste biverkningarna är infektioner och infusionsreaktioner. Risken för progressiv multifokal encefalopati (PML) – en mycket allvarlig opportunistisk infektion i CNS orsakad av JC-virus – är den faktor som begränsar användningen av denna ytterst effektiva medicinering. Den individuella risken för PML bedöms enligt JC-virusserologi och längden av behandlingen.

Ocrelizumab doseras intravenöst med sex månaders mellanrum. De vanligaste biverkningarna är infusionsreaktioner och infektionsbenägenhet. Patienten kan behöva regelbunden medicinering för att förhindra infektioner av herpesvirus.

Autolog stamcellstransplantation har använts vid behandling av svår MS utanför Finland. Den inflammatoriska aktiviteten kan oftast åtgärdas med immunologiska läkemedel. Stamcellstransplantation anses vara experimentell behandling men kan användas som rescueterapi i svåra fall.

Prognosen vid MS har förbättrats under de senaste 20 åren. En amerikansk studie med

---

517 RRMS-patienter och en medianuppföljningstid på 16,8 år från diagnos visade att endast 11,3 procent av patienterna fick SPMS under uppföljningstiden. Från tiden före immunologisk behandling vet vi att 54 procent av RRMS-patienterna utvecklade SPMS under en medianuppföljningstid på 19 år (18). En svensk studie visar att risken för varje kalenderår vid diagnos att patienten kommer att nå en viss invaliditetsnivå minskar hos 7 331 patienter som fick MS-diagnos mellan 1995 och 2010(19). Denna skillnad kunde inte ses hos patienter med PPMS.

Flera orsaker kan ligga bakom den förbättrade prognosen. De diagnostiska kriterierna för MS uppdaterades senast 2017 så att diagnos kan ställas i ett tidigare stadium av sjukdomen. Eventuellt görs diagnostiska undersökningar med lägre tröskel än tidigare. MS-diagnos kan inte ställas utan MR-undersökning och den finns allt bättre tillgänglig. Allt detta kan innebära att patienter med lindrigare former av sjukdomen diagnostiseras. De allt effektivare immunologiska läkemedlen tros också påverka långtidsprognosen. MS-patientens framtidsutsikter är sannerligen mycket ljusare nu på 2020-talet än på 1980-talet.

### Typiska symtom vid MS och symtomatisk behandling

Typiska symtom vid relaps är känselnedsättning, motorisk svaghet och koordinations-svårigheter. De symtom som uppstår beror på var den inflammatoriska placken finns i CNS. Optikusneurit, alltså inflammation i synnerven, är ett vanligt första symtom på MS. Det yttrar sig i nedsatt syn på ena ögat och ömhet eller smärta när man rör på ögat. En demyeliniserande plack i cervikala ryggmärgen kan ge upphov till gångsvårigheter. Lhermitte-symtom innebär att rörelse i den cervikala ryggraden orsakar en elchocksliknande känning i ryggen eller extremiteterna. Symtomet är ett tämligen specifikt tecken på demyeliniserande plack i den cervikala delen av ryggmärgen. Vid RRMS minskar symtomen på relaps med tiden helt eller delvis. Vid relaps som nedsätter funktionsförmågan (t.ex. synnedsättning vid optikusneurit eller motorisk svaghet) ges pulsbehandling med metylprednisolon (1–1,5 g/d i 3–5 dagar) för att symtomen ska lätta snabbare. Med tanke på eventuella biverkningar ges den första pulsbehandlingen så att patienten tas in på avdelningen och läkemedlet ges intravenöst. De följande pulsbehandlingarna kan ges per os så att patienten kan stanna hemma om

den första behandlingen skett problemfritt. Tillsammans med pulsbehandlingen behöver patienten protonpumpshämmare och sömntabletter. Vid ihållande och svåra relaps kan även plasmaferes utföras.

Förutom de symtom som förekommer vid relaps finns det många andra symtom och besvär som förknippas med MS.

Fatigue beskrivs av MS-patienter som en oöverkomlig trötthet och kan nedsätta individens arbetsförmåga och livskvalitet. Icke-medicinska åtgärder såsom att vila, ta pauser i arbete och se till att hålla kroppstemperaturen tillräckligt sval är de åtgärder som bör vidtas i första hand. Om de icke-medicinska åtgärderna är otillräckliga kan patienten behöva medicinsk behandling med amantadin, som en del MS-patienter drar nytta av. Ibland kan patienten dra nytta av stimulerande antidepressiva som bupropion, milnasipran, venlafaxin eller reboxetin. De skrivs ut på neurologiska polikliniken vid behov.

Spasticitet orsakas av en skada på den övre motoneuronen och yttrar sig i förhöjd muskeltonus. Spasticitet kan behandlas med fysioterapi samt muskelrelaxantia, till exempel tizanidin 6–24 mg/d, baklofen 15–75 mg/d eller gabapentinoider. Ibland kan patienten dra nytta av en spastisk nedre extremitet då den ger ett bättre stöd att stå på än ett försvagat ben med normal tonus.

Urinbesvären vid MS är varierande och kan innebära både svårigheter att tömma blåsan och överaktiv blåsa. En urologkonsultation är ofta nödvändig och behandlingen kan innebära engångskatetrisering av blåsan eller medicinering för överaktiv blåsa. Om residualet i urinblåsan är under 100 ml kan antikolinergika (solifenacin, tolterodin, trospium) eller mirabegron användas för urininkontinens eller när patienten har ett ständigt behov av att urinera. Ibland kan botulinumbehandling av urinblåsan behövas. Den ges vid behov på urologiska polikliniken och en grundförutsättning för behandlingen är att patienten själv måste kunna utföra engångskatetrisering av urinblåsan.

Förstoppning behandlas enligt normal medicinsk praxis med tillräcklig motion och intag av vätska och fibrer samt laxativ. Om de inte ger tillräcklig hjälp kan Mestinon 10 mg 2–4 gånger om dagen hjälpa.

Neuropatisk smärta är vanligt hos patienter med spinal plack och behandlas enligt normal medicinsk praxis.

Depression och fatigue kan vara svåra att skilja från varandra. Behandling av eventuell

depression förbättrar patientens prognos. Depression kan behandlas med vanliga depressionsläkemedel.

### Andra viktiga faktorer vid behandling av MS

Eftersom relaps ofta föregås av infektioner är det viktigt att aktivt sköta infektioner hos patienter med MS. Av samma orsak är det viktigt att patienten besöker tandläkare regelbundet.

D-vitamintillägg på 50 µg/d rekommenderas. Rökning är en riskfaktor för sämre prognos. Patienterna rekommenderas alltså sluta röka.

Patienter med MS rekommenderas ta nödvändiga vacciner, till exempel det årliga influensavaccinet. Det är bra för patienten att undvika vaccinering när hen har en relaps eller håller på att återhämta sig från en relaps för att motverka extra stimulering av immunförsvaret. De patienter som tar mediciner som nedsätter immunförsvaret bör inte ta vacciner med levande försvagade vacciner. Icke-levande vacciner kan ge nedsatt skydd på grund av immunförsvagande medicinering. De patienter som har immunförsvagande mediciner som ges tidvis (t.ex. ocrelizumab) rekommenderas att om möjligt ta vaccinerna sex veckor innan nästa infusion för att försäkra sig om bästa möjliga effekt.

Patienter med MS har nytta av immunologisk medicinering så länge sjukdomen befinner sig i den inflammatoriska fasen. Då den inflammatoriska fasen är förbi och den neurodegenerativa fasen av sjukdomen har börjat har patienten inte nytta av de immunologiska läkemedlen. I regel avslutas den immunologiska medicineringen då patienten konstateras ha SPMS och inte haft relaps på tre år. Patienter utan immunologisk medicinering och med sekundärprogressiv MS skrivs i regel ut från neurologiska polikliniken och uppföljningen fortsätter på hälsovårdscentralen. I detta skede av sjukdomen spelar den symtomatiska behandlingen en central roll. Patienten behöver en rehabiliteringsplan som kan skrivas för 1–3 år åt gången. Det är i regel önskvärt att patienten har en gällande rehabiliteringsplan då hen skrivs ut från den neurologiska enheten. Fysioterapi är den vanligaste formen av rehabilitering för patienter med MS. En ergoterapeut kan hjälpa patienten exempelvis vid nedsatt funktionsförmåga i de övre extremiteterna och patienten kan ha nytta av småhjälpmedel

i vardagen. Patienterna kan också behöva andra hjälpmedel som rullator eller rullstol samt eventuellt hemvård.

**Anna Maunula**  
anna.maunula@hus.fi

**Sini Laakso**  
sini.m.laakso@hus.fi

**Pentti Tienari**  
pentti.tienari@hus.fi

#### Bindningar:

*Anna Maunula: Rese- och boendekostnader under kongress, Roche och Merck.*

*Sini Laakso: Föreläsningsarvode, Merck. Rese- och boendekostnader under kongress: Roche, Merck, Abbvie*

*Pentti Tienari: Föreläsningsarvode, Merck, Novartis, Biogen, Santen, Teva, Orion, Roche, Alexion och Sanofi-Genzyme. Rese- och boendekostnader under kongress, Merck, Novartis, Biogen och Teva.*

#### Referenser

1. Wikström J. Studies on the clustering of multiple sclerosis in Finland II: microepidemiology in one high-risk county with special reference to familial cases. *Acta Neurol Scand.* 1975;51(3):173-183.
2. Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, Palo J, Hakama M. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(3):153-158.
3. Pirttialo AL, Soilu-Hänninen M, Sumelahti ML, Krökki O, et al. Changes in multiple sclerosis epidemiology in Finland over five decades. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(3):200-209.
4. Pirttialo AL, Soilu-Hänninen M, Sipilä JOT. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: Regional differences and high incidence. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(4):353-359.
5. H A-KML. MS ja työ. MS-tautia sairastavat suomalaiset, työssä selviytyminen ja kuntoutus. 2008.
6. Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2016;19(1):21-33.
7. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempinen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353-60.
8. Klein G, Klein E, Kashuba E. Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):67-73.
9. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet.* 1964;1(7335):702-703.
10. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(6):824-830.
11. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):681-686.
12. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, Dobson R, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2013;19(2):162-166.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
14. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1821-28.

- 
15. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):9-14.
  16. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, et al. "Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2019;92(22):e2527-e37.
  17. Kavalinas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(9):1233-40.
  18. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
  19. Beiki O, Frumento P, Bottai M, Manouchehrinia A, Hillert J. Changes in the Risk of Reaching Multiple Sclerosis Disability Milestones In Recent Decades: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Sweden. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):665-671.

---

## Summary

### ***Multiple sclerosis for the general practitioner***

*Finland is a high prevalence area for multiple sclerosis (MS). MS patients are of working age and the disease causes high annual costs to society. There are two types of MS: relapsing remitting (RRMS) and primary progressive. The prognosis of RRMS patients has improved over the last decades, which is probably due to efficient immunological medications and alterations in diagnostic criteria.*

*When RRMS progresses to secondary progressive MS (SPMS), the individual will no longer benefit from immunological treatment because the disease has shifted from the inflammatory phase to a neurodegenerative phase. Symptomatic treatment is still important at this point.*

# Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom – är det möjligt eller önskvärt?

DAG NYHOLM OCH MARTIN INGELSSON

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Diagnosen baseras på anamnes och status, ofta månader till år efter symtomdebuten. Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom är idag inte möjlig, då det saknas adekvata biomarkörer. I klinisk praxis används dock redan avbildande tekniker, lumbalpunktion och rörelsemätning som stöd för diagnosen, men främst för att differentiera mot andra parkinsonismsjukdomar.

I den här artikeln presenterar vi det aktuella kunskapsläget om patofysiologin samt dagens metoder för diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom och blickar in i framtidens potentiellt förbättrade diagnostik och hopp om sjukdomsmodifierande och neuroprotektiva behandlingar. Det pågår flera studier som troligen kommer att kunna flytta diagnostiken allt tidigare i sjukdomsförloppet, exempelvis genom utveckling av rörelseanalys, hjärnabbildning och analys av markörer i lättillgängliga vävnader som blod och hud. Parallellt pågår utveckling av nya strategier för att antingen stimulera tillväxten eller kompensera bortfallet av celler i substantia nigra eller striatum eller för att motverka den neurotoxiska patologin kring proteinet alfa-synuklein, som är centralt i patogenesen. Med fortsatt utveckling av vård och sjukdomsmodifierande behandlingar kommer tidig diagnos att kunna bli önskvärd. Det ser ut att ljusna vid den komplexa parkinsonshorizonten.

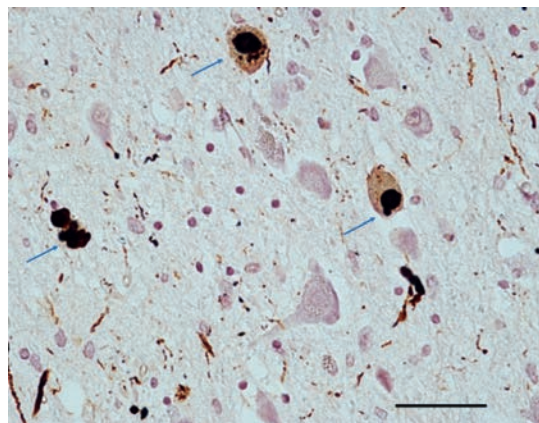
## Patofysiologi vid Parkinsons sjukdom

I ”An Essay on the Shaking Palsy” från 1817 beskrev den brittiske kirurgen James Parkin-

### SKRIBENTERNA

**Dag Nyholm** är specialistläkare och docent i neurologi vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet, Sverige

**Martin Ingelsson** är överläkare och professor i geriatrik vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet, Sverige.



**Figur 1.** Lewykroppar (blå pilar) i ett hjärnvävnadsnitt från en patient med Parkinsons sjukdom. Bild: Anish Behere.

son de rörelsestörningar som sedermera kommit att bli kända som kardinalsymtom vid sjukdomen. Knappt hundra år senare, 1912, kunde den tyske neurologen Friedrich Lewy beskriva de förändringar i Parkinsonshjärnan som kommit att kallas ”lewykroppar” (figur 1). Det dröjde sedan till 1950-talet innan Arvid Carlsson gjorde sin Nobelprisbelönade upptäckt av att hjärnans dopaminsystem är involverat i rörelsekontroll och därmed vid sjukdomen [1]. Dessa fynd banade väg för den behandling av Parkinsons sjukdom som erbjuder effektiv symtomlindring i tidiga sjukdomsstadier. Mot slutet av 1990-talet kunde brittiska forskare identifiera alfa-synuklein som den centrala komponenten i lewykroppar. Fortsatt forskning under 00-talet har tydligt visat att patologin vid Parkinsons sjukdom är betydligt mer spridd än att bara



---

involvera hjärnans basala ganglier och påverkar, förutom olika delar av hjärnan, även det perifera nervsystemet. Neuropatologen Braak kunde påvisa inlagringar av alfa-synuklein i ventrikelns nervplexus [2], och därefter har olika forskargrupper även kunnat detektera sjukligt förändrade former av proteinet i perifera nerver i kolon [3], submandibularkörtlar [4] och hud [5].

De bakomliggande orsakerna till Parkinsons sjukdom är för majoriteten av patienter okända [6]. För dessa sporadiska fall krävs troligen ett samband mellan genetiska förutsättningar och miljöfaktorer för att sjukdomen ska utvecklas. Ett antal riskgener har beskrivits och man har påvisat att vissa lösningsmedel och bekämpningsmedel är associerade med sjukdomen, medan nikotin och koffein tycks vara skyddande faktorer [7]. Därutöver finns det ett antal gener som i muterade former leder till antingen recessivt eller dominant nedärvda sjukdomsformer, men i dagsläget förklarar sådana genetiska förändringar bara enstaka procent av alla fall (för en översikt, se [8]).

Intressant nog kan även mutationer i SNCA, genen som kodar för alfa-synuklein, leda till dominant nedärvd Parkinsons sjukdom. Denna genetiska bakgrund är dock sällsynt och i dagsläget finns endast sex olika sådana mutationer beskrivna. Vissa av dem har visat sig leda till en formförändrad molekyl, som har en större benägenhet att bilda toxiska oligomera och protofibrillära former av proteinet [9].

## Diagnostik av Parkinsons sjukdom i dagsläget

Parkinsons sjukdom är en klinisk diagnos. Ofta räcker det med en kort anamnes och observationer från väntrummet till mottagningsrummet för att upptäcka begynnande parkinsonism. Men detta gäller först när patienten redan haft sina motoriska symtom under några månader, eller till och med år, eftersom symtomen i början av sjukdomen kan vara subtila. Det dröjer ofta upp till ett par år från att patienten söker tills diagnosen ställs [10]. Och när diagnosen väl är ställd är den ganska osäker. Flera studier, bland annat i Finland, har visat att träffsäkerheten inte är bättre än cirka 75 procent hos allmänneurologer [11]. Den vanligaste feldiagnosen är atypisk parkinsonism, särskilt multipel systematrofi (MSA) som kan vara mycket lik idiopatisk Parkinsons sjukdom i början av förloppet. Exempel på andra former av atypisk

parkinsonism är kortikobasalt syndrom (CBS) och progressiv supranukleär paralyse (PSP).

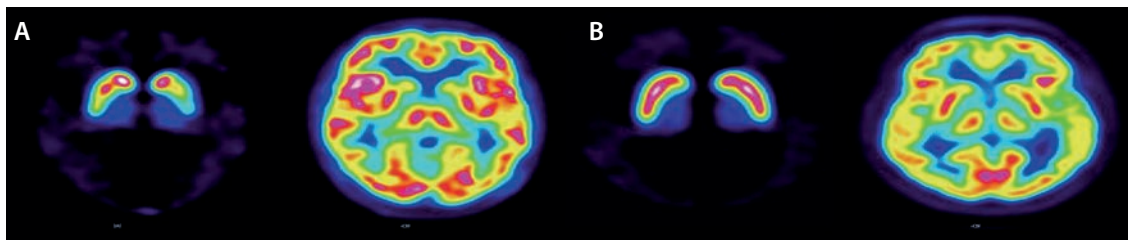
Det finns diagnoskriterier där man kan kontrollera vilka symtom som talar för Parkinsons sjukdom och vilka symtom eller fynd som är ”röda flaggor”, det vill säga talar emot att patienten har idiopatisk Parkinson [12]. Det viktigaste symtomet är bradykinesi. Definitionen är långsam rörlighet och minskning av amplitud eller snabbhet vid upprepade rörelser (t.ex. vid diadokokinesi, handknytningar eller fotledsrörelser) [13].

Vilotremor i en extremitet är ett symtom som avsevärt ökar chansen för korrekt diagnos, men det är viktigt att veta att många patienter med Parkinsons sjukdom aldrig har haft, eller kommer att få, tremor. Den klassiska vilotremorn, som försvinner vid aktivering, är inte specifik för Parkinsons sjukdom och postural tremor kan också förekomma.

När diagnosen ställs är det inte ovanligt att patienten kan berätta att det funnits vissa icke-motoriska sjukdomstecken under en längre tid, ofta många år. Sådana tecken är till exempel nedsatt luktsinne, förstoppning och REM-sömnstörning (att man ropar och slår eller sparkar under drömsömn) och ingår i den så kallade prodromalfasen av Parkinsons sjukdom. Prodromala symtom kan finnas i upp till flera decennier innan de motoriska symtomen visar sig. De första diagnoskriterierna för prodromal Parkinsons sjukdom har nyligen publicerats [14].

Anamnes och status är alltså i princip tillräckligt för att ställa diagnos, men det rekommenderas att man i vissa sammanhang även utreder med magnetkamera (MR) av hjärnan, främst för att utesluta andra orsaker till patientens symtom, som utbredda lakunära infarkter i basala ganglier eller normaltryckshydrocefalus. Vid osäkerhet om diagnosen används ibland de bildgivande teknikerna SPECT (singelfotonemissionstomografi) eller PET (positronemissionstomografi). Man kan då undersöka förekomst av dopamintransportör (DaT) och få svar på om dopaminsystemet är friskt, som vid essentiell tremor eller neuroleptikainducerad parkinsonism, eller sjukt, som vid Parkinsons sjukdom eller atypisk parkinsonism [15].

Det är svårt att differentiera mellan Parkinsons sjukdom och atypisk parkinsonism, men vid de sistnämnda tillstånden (CBS, MSA, PSP) kan MR och PET ibland påvisa typiska tecken medan lumbalpunktion kan påvisa förhöjda nivåer i cerebrospinalvätska (csv) av neurofilament light (NFL).



**Figur 2.** PE2I-PET (DAT) och regionalt blodflöde (rCBF) från a) patient med Parkinsons sjukdom och b) frisk individ. Tydligt sänkta DAT-nivåer i parkinsonshjärnan, med mest uttalad förändring på vänster sida. Bild: Torsten Danfors.

## Utveckling av diagnostik

### *Avbildningstekniker*

Utvecklingen av avbildande tekniker går snabbt [16]. Bland nya MR-protokoll kan diffusionsviktad MR, funktionell MR och analys av järninlagring nämnas [17]. Studier av maskininlärning pågår för analys av stora bildmaterial [18].

Transkranieellt ultraljud kan påvisa hypereogenicitet i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom med sensitivitet och specificitet på cirka 0,85 [19].

Scintigrafi av hjärtat, med markören MIBG, används i vissa länder för differentialdiagnostik mellan parkinsonismsjukdomar med ganska god träffsäkerhet, men är troligen något sämre än PET av hjärnan [20].

PET har hittills mest använts för analys av DaT eller andra presynaptiska markörer [21] (figur 2), men utveckling pågår för att mer direkt kunna avbilda patologin. Genom radioaktiv inmärkning av substanser snarlika de som används för att avbilda amyloidinlagring i hjärnan vid Alzheimers sjukdom [22] eller av alfa-synuklein-antikroppar hoppas forskare på att möjliggöra PET-avbildning av lewykropparna (för en översikt, se [23]). Denna uppgift innebär dock en särskild utmaning eftersom patologin är intracellulär, men nya tekniska landvinningar kan så småningom göra dessa metoder tillämpbara.

### *Rörelsemätning*

Tack vare det senaste decenniets enorma tekniska utveckling av smarta mobiltelefoner och klockor har rörelsemätning blivit allmänt utbredd. Åtminstone när det gäller stegräkare. Samma teknik, med accelerometer och gyroskop, kan utnyttjas för mer avancerad rörelseanalys. Det hittills mest använda systemet i Europa för Parkinsons sjukdom är PKG-klockan (Parkinson KinetiGraph, Global Kinetics), som kan rapportera långsamma och snabba rörelser samt tremor under en veckas

registrering [24]. PKG-klockan används mer för kontroll av motoriska fluktuationer än för diagnostik och flera liknande system är under utveckling. Rent diagnostisk rörelsemätning kan också bli aktuell framöver, med analys av rörelsemönster antingen vid vardaglig användning av exempelvis mobiltelefoner eller tangentbord [25]. Sensorer i kläder är också under utveckling [26].

### *Vävnadsmarkörer i cerebrospinalvätska och blod*

Intensiv forskning pågår för att utveckla markörer som kan nyttjas för att särskilja Parkinsons sjukdom från essentiell tremor och andra neurodegenerativa tillstånd. Framför allt har ansträngningar gjorts för att med ELISA mäta alfa-synuklein i cerebrospinalvätska och blodplasma. Ett stort antal studier har visat att de totala nivåerna av alfa-synuklein i cerebrospinalvätska är lätt sänkta vid sjukdomen jämfört med hos friska kontrollpersoner, men skillnaderna är inte tillräckligt stora för att kunna utnyttjas diagnostiskt [27]. På samma sätt har inte heller mätningar i blodplasma kunnat påvisa några diagnostiskt meningsfulla nivåskillnader av alfa-synuklein mellan sjuka och friska [27].

I stället har nya system för att mäta särskilda former av alfa-synuklein börjat utvecklas. Genom att, fortfarande med ELISA, selektivt mäta oligomerer och protofibriller av proteinet har man kunnat påvisa förhöjda nivåer i cerebrospinalvätska hos parkinsonpatienter [28] och med ny teknik har man nu i flera studier kunnat påvisa förekomst av så kallade seedningskompetenta former av alfa-synuklein i Parkinson-cerebrospinalvätska [29]. Vidare utveckling och uppföljningsstudier behövs innan dessa tekniker kan börja nyttjas för klinisk rutindiagnostik.

### *Vävnadsmarkörer i tarm och hud*

Tyska forskare kunde 2006 med hjälp av immunfärgning påvisa förekomst av alfa-

synuklein i Meissners och Auerbachs plexa i tarmvävnad från parkinsonpatienter [2]. Ett flertal studier har sedan dess visat att en majoritet av patienter har inlagring av patologiskt alfa-synuklein i nervceller från både tarm- och ventrikelepitel, medan sådana fynd endast sällan görs hos friska kontrollpersoner [30, 31]. Ytterligare studier har visat att parkinsonpatienter ofta även uppvisar nervceller i submandibulariskörtlar [4, 32].

En italiensk forskargrupp kunde 2014 beskriva förekomst av alfa-synuklein i hudens fria nervändar. Genom att använda antikroppar mot särskilda fosforylerade former av alfa-synuklein på tunna snitt från hudbiopsier kunde man påvisa patologiskt protein i samtliga 20 biopsier från parkinsonpatienter, medan ingen av 30 friska kontrollindivider uppvisade sådan reaktivitet [33]. Ytterligare studier från olika forskningslaboratorier har bekräftat att metoden har hög sensitivitet, det vill säga att den är träffsäker för att upptäcka fall med sjukdom [34, 35]. I ytterligare

en studie kunde man dessutom visa att metoden är effektiv för att identifiera sjukdom hos individer med REM-sömnstörning [36]. Utveckling av metoden pågår för att den även på ett effektivt sätt ska kunna särskilja Parkinsons sjukdom från andra alfa-synukleinopatier [37].

Se tabell 1 för en sammanfattning av för- och nackdelar med de olika etablerade metoderna och teknikerna under utveckling.

### Behandlingsstrategier i dagsläget

Behandlingen av Parkinsons sjukdom är i dagsläget endast symtomlindrande. Dopaminbristen i hjärnans basala ganglier behandlas med dopaminerga läkemedel, oftast med mycket god effekt under de första åren – särskilt mot de motoriska symtomen, men också mot flera icke-motoriska symtom. Levodopa är bäst tolererat och mest effektivt och kan kombineras med enzymhämmande läkemedel och dopaminagonister [38].

Tabell 1.

Metod	Fördelar	Nackdelar
<b>Etablerade metoder</b>		
<i>Hjärnabbildning</i>		
SPECT (DaTscan)	Relativt lättillgängligt	Begränsad sensitivitet/specifitet, sämre upplösning än PET (PE2I)
PET (PE2I)	Högre resolution än SPECT (DaTscan)	Begränsad sensitivitet/specifitet och tillgänglighet
MR	Relativt billigt och lättillgängligt Kan ibland identifiera atypiska former av parkinsonism.	Inga tydliga kännetecken vid Parkinsons sjukdom
<b>Metoder under utveckling</b>		
<i>Rörelsemätning</i>		
PKG-klocka	Icke-invasivt Medger monitorering av förändringar över tid.	Oklar sensitivitet/specifitet för tidiga förändringar Begränsad tillgänglighet
Biomarkörer		
Cerebrospinalvätska	Kan reflektera tidiga biokemiska förändringar i CNS.	Invasivt Hittills ingen markör med tillräcklig sensitivitet/specifitet
Blod/plasma	Mindre invasivt och lättillgängligt	Hittills ingen markör med tillräcklig sensitivitet/specifitet
Vävnadsbiopsier	Hudbiopsi relativt enkel, mindre invasiv och lättillgänglig Hög sensitivitet och specifitet (för $\alpha$ -syn) i gjorda studier	Analys (av $\alpha$ -syn) i hudbiopsi ännu ej standardiserad och etablerad. GI-biopsi invasivt

---

Behandlingseffekten är bevarad genom hela sjukdomsförloppet, men blir allt kortare med tiden, så att levodopa behöver doseras allt tätare. Dessutom tillstöter med tiden symptom som inte svarar så bra på dopaminerga läkemedel, exempelvis balansrubbningar, leddeformiteter och sväljningssvårigheter.

För patienter med ett smalt terapeutiskt fönster, och därmed behov av tät dosering, uppstår stora svängningar i motoriken (s.k. on-off-fluktuationer). För dessa patienter kan man överväga olika avancerade behandlingsalternativ, som pumpbehandlingar med levodopa [39, 40] eller apomorfin [41] och djup hjärnstimulering (DBS) [42].

Flera icke-motoriska symptom och dopaminerga biverkningar kan behandlas med andra typer av läkemedel, till exempel amantadin mot överörlighet (dyskinesier), klozapin eller kvetiapin mot hallucinationer blodtryckshöjande läkemedel mot ortostatism samt antidepressiva och antidemensläkemedel.

Fysioterapeutiska behandlingsstrategier är viktiga komplement till läkemedelsbehandlingen. Allt fler metoder blir evidensbaserade [43]. Multidisciplinär teambaserad behandling är en fördel för att täcka in så många aspekter av sjukdomen som möjligt. Balanssträning, hjälpmedelsutprovning och sväljningsbedömning är potentiellt förebyggande mot till exempel falltrauma.

### Utveckling av nya behandlingsstrategier

Även om Parkinsons sjukdom är det neurodegenerativa tillstånd för vilket den bästa terapeutiska arsenalen finns tillgänglig är behandlingarna inte riktade mot underliggande molekylära processer och har därmed troligen heller ingen effekt mot den progressiva nervcellsdöden. Av detta skäl har det alltsedan 1980-talet pågått en utveckling av nya strategier antingen för att stimulera tillväxten och kompensera bortfallet av celler i substantia nigra och striatum eller för att motverka den neurotoxiska proteinpatologi som är central i patogenesen.

#### *Nervcellstransplantation*

Redan 1987 utfördes den första transplantationen av fetala mesencefala dopaminproducerande celler till striatum på en parkinsonpatient. Under de nästföljande drygt tio åren utfördes en rad transplantationer av detta slag, men efter att två kontrollerade studier

ej kunnat visa några behandlingsfördelar hos patienter som erhållit transplanterat upphörde dessa försök [44]. Därefter har det skett en preklinisk utveckling av celler baserade på antingen embryonala stamceller eller inducerade pluripotenta stamceller. Den sistnämnda celltypen kan framställas från fibroblaster och skulle därmed kunna medge att patienterna behandlas med nervceller som är baserade på kroppsegna celler, vilket kan tänkas ge immunogena fördelar. Den första transplantationen av kroppsegna stamceller har nyligen beskrivits, men det är ännu för tidigt att säga om patienten haft någon klinisk nytta av behandlingen [45].

#### *Immunterapi*

Immunterapi baserad på monoklonala antikroppar har revolutionerat behandlingen av framför allt ett flertal reumatiska och maligna sjukdomar. För sjukdomar i centrala nervsystemet är denna typ av terapi hittills tillgänglig för exempelvis multipel skleros och migrän. Angående neurodegenerativa sjukdomar har utvecklingen hunnit längst för Alzheimers sjukdom, där intravenös behandling med ett par olika antikroppar mot amyloid-beta har visat sig leda till en dramatisk minskning av plackpatologin i hjärnan vid denna sjukdom. En stor pågående fas III-studie kommer att visa om en av dessa antikroppar, lecanemab, även har tillräckligt stor effekt på de kognitiva symptomen för att godkännas som den första behandlingen riktad mot patogenesen vid Alzheimers sjukdom.

En liknande utveckling sker nu för Parkinsons sjukdom. Immunterapi baserad på monoklonala antikroppar mot alfa-synuklein utvärderas för närvarande i kliniska prövningar av AbbVie (ABBV-0805), Astra Zeneca (MED11341) och Lundbeck (LU-AF82422) (fas I) samt Roche (prasinezumab). En interimanalys visade nyligen att prasinezumab efter ett års behandling i PASADENA-studien hade bromsat försämringen av motoriska symptom, mätt med UPDRS-skalan [46]. Ytterligare en antikropp (cinpanemab) har utvärderats i klinisk prövning. Biogen tillkännagav dock nyligen att deras fas II-studie, SPARK, på över 350 parkinsonpatienter misslyckades att påvisa effekt och man avbryter nu därför sin utveckling av immunterapi mot alfa-synuklein. De pågående och avslutade prövningarna kommer att behöva följas av ytterligare fas II- och III-studier innan vi kan ha en bättre uppfattning om huruvida denna typ av behandling effektivt kan motverka

---

utveckling av symtom och patologi vid Parkinsons sjukdom.

### *Genterapi*

En ytterligare framtida behandlingsstrategi utgörs av genterapi, som hittills framför allt har varit inriktad mot att öka halterna av dopamin eller cellulära tillväxtfaktorer i kritiska hjärnområden.

De första fas I-studierna, som syftade till att öka omvandlingen av dopamin från L-dopa, initierades för drygt tio år sedan och visade att striatala injektioner med adenoassocierat virus (AAV) som är modifierat att uttrycka enzymet aromatiskt aminosyradekarboxylas (AADC-2) inte gav några biverkningar och visade på lovande kliniska effekter [47, 48]. Dessa studier har dock haft open label-karakteristik, det vill säga både patient och behandlade läkare har vetat att aktivt preparat givits, men pågående randomiserade dubbelblindade fas II-studier av Voyager Therapeutics kommer att bättre illustrera den kliniska effekten av denna behandling.

En annan genterapeutisk strategi, också inriktad på att öka halten av dopamin i de basala ganglierna, utnyttjar i stället injektion av lentivirus som, förutom AADC-2, även uttrycker två andra centrala enzym i dopaminsyntesen-tyrosinhydroxylas (TH) och GTP-cyklohydrolas I (GCH1). Denna behandling, som går under namnet Prosavin och har utvecklats av Oxford BioMedica, har genomgått en fas I- och fas II-studie [49] med lovande kliniska effekter vid uppföljning upp till åtta år efter behandling [50]. Dock har inte heller denna studie innehållit en placeboarm och man strävar nu efter att utvärdera en optimerad form av virusvektor i en framtida placebokontrollerad fas IIb-studie.

Virus-(AAV)-medierat uttryck av genen för tillväxtfaktorn neurturin (NTN) i putamen och substantia nigra har också utvärderats i fas I- och II-studier, men inte visat sig leda till någon tydlig klinisk nytta [51]. I flera studier har i stället en annan tillväxtfaktor, glial-derived neurotrophic factor (GDNF), uttryckts – också genom intrakraniella injektioner i putamen med AAV som bärarvirus (för en översikt, se [52]).

I ytterligare genterapistudier har glutaminsyradekarboxylas (GAD) tillförts den subtalamiska kärnan med hjälp av AAV, och även då dessa placebokontrollerade studier visat lovande resultat har metoden inte kommit att följas upp med ytterligare kliniska prövningar [53].

### *Effektiv terapi kräver tidig behandlingsstart*

Insikten om att 30–70 procent av de dopaminproducerande cellerna i mellanhjärnan har förlorats redan vid diagnostillfället [54–56] ställer krav på nya metoder för att identifiera Parkinsons sjukdom på ett så tidigt stadium som möjligt. En möjlighet erbjuds genom att många av våra patienter under en lång tid, ofta flera år, före diagnos upplevt ett eller flera så kallade prodromalsymtom. Ofta förekommer nedsättning eller bortfall av luktsinnet, förstoppning eller depressiva besvär. Anhöriga kan även beskriva att patienterna under lång tid varit motoriskt oroliga under sömn och då även uppvisat ett ropbeteende, REM-sömnstörning.

För att i framtiden möjliggöra insättning av neuroprotektiv behandling på ett prodromalstadium av sjukdomen kommer det vara centralt att ha pålitliga biomarkörer. Av de markörer som vi redogjort för ovan är i nuläget analys av seedningskompetent alfa-synuklein i cerebrospinalvätska och fosforilerat alfa-synuklein i hud de mest lovande metoderna. Vi tror att man så småningom kommer att kunna utnyttja någon, eller båda, av dessa metoder för att tillsammans med vissa kliniska parametrar definiera deltagare till kliniska prövningar för att redan på ett prodromalstadium av Parkinsons sjukdom kunna initiera potentiellt neuroprotektiva strategier.

### **Etiska aspekter**

För att nu återknyta till rubrikens fråga kring tidig diagnos av Parkinsons sjukdom – är det möjligt eller önskvärt? – så kan den första delen besvaras med: nej, inte i dagsläget. Och så länge det inte finns någon sjukdomsmodifierande behandling att sätta in kanske det inte heller är önskvärt. Etiska aspekter är inte särskilt väl studerade än, men med tanke på ovan beskrivna framsteg börjar det bli dags att undersöka dessa närmare. Enligt tyska kollegor är majoriteten av patienterna skeptiska till att tidigt få reda på eventuell sjukdomsrisk [57]. Tidig diagnos skulle dock uppskattas av patienterna under förutsättning att sjukvården kan erbjuda livsstilsråd och stöd, i väntan på farmakologiska sjukdomsmodifierande behandlingar.

### **Konklusion**

Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom är idag inte möjlig i brist på adekvata biomarkörer.

Men det pågår flera studier som troligen kommer att kunna flytta diagnostiken allt tidigare i sjukdomsförloppet. Och med utveckling av vård och sjukdomsmodifierande behandlingar finns det hopp om att tidig diagnos kan bli önskvärt. Vi är inte där ännu, men det ser ut att ljusna vid den komplexa parkinsonhorisonten.

**Dag Nyholm**

**dag.nyholm@neuro.uu.se**

*Bindningar: Konsultarvoden från Britannia Pharmaceuticals, NeuroDerm, NordicInfu Care samt föreläsarvoden från AbbVie.*

**Martin Ingelsson**

**martin.ingelsson@pubcare.uu.se**

*Bindningar: Konsultarvoden från BioArctic AB.*

## Referenser

1. Carlsson, A, et al., On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 1958. 127(3296): p. 471.
2. Braak, H, et al., Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*, 2006. 396(1): p. 67-72.
3. Leboviev, T, et al., Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut*, 2008. 57(12): p. 1741-43.
4. Beach, T.G, et al., Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013. 72(2): p. 130-136.
5. Donadio, V, et al., Skin sympathetic fiber alpha-synuclein deposits: a potential biomarker for pure autonomic failure. *Neurology*, 2013. 80(8): p. 725-732.
6. Kalia, L.V. and A.E. Lang, Parkinson's disease. *Lancet*, 2015. 386(9996): p. 896-912.
7. Ascherio, A. and M.A. Schwarzschild, The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 2016. 15(12): p. 1257-72.
8. Bandres-Ciga, S, et al., Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis*, 2020. 137: p. 104782.
9. Conway, K, et al., Acceleration of oligomerization, not fibrilization, is a shared property of both a-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97: p. 571-576.
10. Plouvier, A.O.A, et al., The diagnostic pathway of Parkinson's disease: a cross-sectional survey study of factors influencing patient dissatisfaction. *BMC Fam Pract*, 2017. 18(1): p. 85.
11. Joutsa, J, et al., Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 20(8): p. 840-844.
12. Postuma, R.B, et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015. 30(12): p. 1591-601.
13. Bergquist F, N.D, Rörelsestörningar, in *Neurologi*, B.J. Nyholm D, Editor. 2020, Liber p. 405-427.
14. Heinzel, S, et al., Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2019. 34(10): p. 1464-70.
15. Appel, L, et al., Use of 11C-PE2I PET in differential diagnosis of parkinsonian disorders. *J Nucl Med*, 2015. 56(2): p. 234-242.
16. Saeed, U, A.E. Lang, and M. Masellis, Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol*, 2020. 11: p. 572976.
17. Fedeli, M.P, et al., Iron deposition in Parkinsonisms: A Quantitative Susceptibility Mapping study in the deep grey matter. *Eur J Radiol*, 2020. 133: p. 109394.
18. Solana-Lavalle, G. and R. Rosas-Romero, Classification of PPMI MRI scans with voxel-based morphometry and machine learning to assist in the diagnosis of Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021. 198: p. 105793.
19. Tao, A, et al., Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*, 2019. 45(3): p. 628-641.
20. Brumberg, J, et al., Differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison of FDG PET and MIBG scintigraphy. *NPJ Parkinsons Dis*, 2020. 6(1): p. 39.
21. Kaasinen, V, et al., Presynaptic Striatal Dopaminergic Function in Atypical Parkinsonism: A Metaanalysis of Imaging Studies. *J Nucl Med*, 2019. 60(12): p. 1757-63.
22. Klunk, W.E, et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004. 55(3): p. 306-319.
23. Sehlin, D., S. Syvanen, and M. faculty, Engineered antibodies: new possibilities for brain PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46(13): p. 2848-58.
24. Woodrow, H, et al., A blinded, controlled trial of objective measurement in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2020. 6(1): p. 35.
25. Ancona, S, et al., Wearables in the home-based assessment of abnormal movements in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *J Neurol*, 2021.
26. Alt Murphy, M, et al., An upper body garment with integrated sensors for people with neurological disorders - early development and evaluation. *BMC Biomed Eng*, 2019. 1: p. 3.
27. Parnetti, L, et al., CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2019. 18(6): p. 573-586.
28. Hansson, O, et al., Levels of cerebrospinal fluid alpha-synuclein oligomers are increased in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2014. 6(3): p. 25.
29. Shahnawaz, M, et al., Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of alpha-Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol*, 2017. 74(2): p. 163-172.
30. Leboviev, T, et al., Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One*, 2010. 5(9): p. e12728.
31. Sanchez-Ferro, A., et al., In vivo gastric detection of alpha-synuclein inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015. 30(4): p. 517-524.
32. Adler, C.H., et al., Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*, 2014. 82(10): p. 858-864.
33. Donadio, V, et al., Skin nerve alpha-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 2014. 82(15): p. 1362-69.
34. Donadio, V, et al., Skin nerve misfolded alpha-synuclein in pure autonomic failure and Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2016. 79(2): p. 306-316.
35. Rodriguez-Leyva, I, et al., alpha-Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014. 1(7): p. 471-478.
36. Gibbons, C.H, et al., The diagnostic discrimination of cutaneous alpha-synuclein deposition in Parkinson disease. *Neurology*, 2016. 87(5): p. 505-512.
37. Zange, L., et al., Phosphorylated alpha-synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Brain*, 2015. 138(Pt 8): p. 2310-21.
38. Group, P.D.M.C., et al., Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*, 2014. 384(9949): p. 1196-205.
39. Wirdefeldt, K, P. Odin, and D. Nyholm, Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs*, 2016. 30(5): p. 381-404.
40. Senek, M., E.I. Nielsen, and D. Nyholm, Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord*, 2017. 32(2): p. 283-286.
41. Katzenschlager, R, et al., Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021. 83: p. 79-85.

- 
42. Marsili, L, et al., Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020.
43. Qing, H, et al., Lrrk2 phosphorylates alpha synuclein at serine 129: Parkinson disease implications. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009. 387(1): p. 149-152.
44. Lindvall, O, Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015. 370(1680): p. 20140370.
45. Schweitzer, J.S, et al., Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor Cells for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 2020. 382(20): p. 1926-32.
46. Pagano, G, PASADENA: A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of prasinezumab in early Parkinson's disease: Part I Week-52 results, in 24th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2020: Virtual Conference.
47. Christine, C.W, et al., Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*, 2009. 73(20): p. 1662-69.
48. Mittermeyer, G, et al., Long-term evaluation of a phase I study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther*, 2012. 23(4): p. 377-381.
49. Palfi, S, et al., Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 2014. 383(9923): p. 1138-46.
50. Palfi, S, et al., Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018. 29(3): p. 148-155.
51. Bartus, R.T, et al., Advancing neurotrophic factors as treatments for age-related neurodegenerative diseases: developing and demonstrating "clinical proof-of-concept" for AAV-neurturin (CERE-120) in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2013. 34(1): p. 35-61.
52. Kirik, D, et al., Gene therapy for Parkinson's disease: Disease modification by GDNF family of ligands. *Neurobiol Dis*, 2017. 97(Pt B): p. 179-188.
53. LeWitt, P.A., et al., AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*, 2011. 10(4): p. 309-319.
54. Lang, A.E. and A.M. Lozano, Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, 1998. 339(15): p. 1044-53.
55. Dauer, W. and S. Przedborski, Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003. 39(6): p. 889-909.
56. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991. 114 ( Pt 5): p. 2283-301.
57. Schaeffer, E, et al., Patients' views on the ethical challenges of early Parkinson disease detection. *Neurology*, 2020. 94(19): p. e2037-e2044.

---

## Summary

### ***Early diagnosis of Parkinson's disease – is it possible or desirable?***

*Here we present the current state of knowledge regarding pathophysiology, diagnostics and therapies for Parkinson's disease. Ongoing efforts to develop improved diagnostic tools and treatments for neuroprotection and disease modification are also discussed. For example, movement analysis, brain imaging and assessment of markers in cerebrospinal fluid or skin biopsies have shown promise for early disease detection. In parallel, strategies to restore the cell loss in substantia nigra / striatum or to counteract the neurotoxicity induced by  $\alpha$ -synuclein, a protein central to the pathogenesis, are being evaluated. As novel efficacious therapies become available the need for better diagnostic biomarkers will increase.*

---

# Tarmens mikrobiom och Parkinsons sjukdom

FILIP SCHEPERJANS

---

Gastrointestinal dysfunktion drabbar upp till 80 procent av patienter med Parkinsons sjukdom (PS) och kan föregå de motoriska symtomen med flera år. Intestinala neuropatologiska och inflammatoriska förändringar samt förändringar i mikrobiomet har på ett övertygande sätt påvisats vid PS, vilket väcker den uppenbara frågan huruvida mikrobiota-tarm-hjärnaxeln bidrar till att patologin vid PS initieras och framskrider, och om den sålunda kan vara en tidig prodromal biomarkör och mål för precisionsmedicinska behandlingar. Ny forskning har kopplat tarmmikrobiotan inte bara till motoriska och icke-motoriska symtom vid PS, utan också till sjukdomsprogressionen. Förändringar i tarmmikrobiotan kan predisponera för en proinflammatorisk tarmmiljö och lokala ansamlingar av patologiskt protein kan spridas i hela nervsystemet, sannolikt redan innan motoriska symtom uppkommer och eventuellt utlösta av exponering för antibiotika. Dessutom kan förändrad metabol aktivitet i mikrobiotan befrämja neuroinflammation och inducera förändringar i den epigenetiska regleringen i immun- och hjärnceller, vilket potentiellt kan bidra till att sjukdomen bryter ut och progredierar. Slutligen kan tarmbakterier påverka biotillgängligheten av levodopa och därmed påverka läkemedelsbehandlingen av PS. Framtida forskning kommer förhoppningsvis att avslöja nya mikrobiotabaserade biomarkörer och terapeutiska mål för precisionsmedicinska interventioner PS.

## Inledning

Parkinsons sjukdom (PS) är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Den drabbar minst en procent av befolkningen över 65 år i hela världen och cirka 15 000 personer i Finland. Dessa siffror förväntas fördubblas fram till 2040. Den exakta etiologin till PS är fortfarande okänd, men miljöfaktorer spelar sannolikt en nyckelroll vid patogenesisen, förmodligen mot en bakgrund av genetisk sårbarhet (1). Dessa mekanismer är fortfarande inte väl förstådda, och alla terapeutiska försök att bromsa utvecklingen av PS har hittills misslyckats, vilket innebär att bara rent symtomatisk behandling återstår.

De huvudsakliga motoriska symptomen vid PS (långsamma rörelser, vilotremor, muskelsstelhet) är mestadels relaterade till förlusten av dopaminerga neuroner i substantia nigra i

mitthjärnan. Senare forskning har också visat utbredd neuropatologisk involvering av det autonoma nervsystemet, olfaktoriska strukturer, nedre hjärnstammen och hjärnbarken (2). Dessa förändringar är relaterade till ett brett spektrum av icke-motoriska symtom (NMS) med stor påverkan på livskvaliteten (3). Särskilt gastrointestinal dysfunktion drabbar upp till 80 procent av patienter med PS och kan föregå de motoriska symtomen med flera år (4).

Nya rön tyder på att perifer autonom neurodegeneration kan uppstå mycket tidigt i sjukdomsprocessen vid PS, det vill säga under prodromalfasen före uppkomsten av motoriska symtom, men inte nödvändigtvis hos varje patient. Evidens från multimodala avbildningar stöder existensen av åtminstone två subtyper av de *novio*-PS (dnPS), beroende främst på omfattningen av perifer autonom skada (5). Det antas att den initiala patologiska aggregationen och spridningen av  $\alpha$ -synuklein vid dessa subtyper kan förekomma (i) i hjärnan med efterföljande prionliknande spridning inom framhjärnan och kaudalt till hjärnstammen och det autonoma nervsystemet (hjärnan-först) eller (ii) i periferin, förmodligen i det enteriska nervsystemet, med efterföljande centripetal spridning genom

### SKRIBENTEN

**Filip Scheperjans**, docent i neurologi,  
Helsingfors universitetssjukhus, Neurocenter,  
Neurologiska kliniken



---

det autonoma nervsystemet till hjärnstammen och därefter till framhjärnan (kroppen-först) (6). En prodromal markör av subtypen kroppen-först kan i detta sammanhang vara idiopatisk beteendestörning vid REM-sömn (iRBD), som orsakas av skada på sömncentra efter att patologin når nedre hjärnstammen, men innan den når mitthjärnan och orsakar parkinsonism (5). Sådana subtyper kan hjälpa till att förklara både den kliniska och den prodromala heterogeniteten vid PS och främja vår förståelse för deras inre och yttre patofysiologiska egenskaper. Denna differentierade förståelse är avgörande för utvecklingen av subtypspecifika och så småningom individanpassade sjukdomsmodifierande behandlingsapproacher och tidiga biomarkörer.

Neuropatologiska och inflammatoriska förändringar i tarmen, som på ett övertygande sätt har påvisats vid PS (7–9), och den framträdande och tidiga involveringen av mag-tarmkanalen vid iRBD (10) och kroppen-först dnPS (5), ställer den uppenbara frågan huruvida mikrobiota-tarm-hjärnaxeln (MGBA) på ett subtypspecifikt sätt bidrar till initieringen eller progressionen av patologin vid PS, och om den således kan vara en tidig prodromal biomarkör och mål för precisionsmedicinska behandlingar.

### Mikrobiota-tarm-hjärnaxeln

Den humana mikrobiotan består av bakterier, arkéer, protister, svampar, deras respektive virus och humana virus. Den bakteriella komponenten i mikrobiomet är den överlägset bäst studerade. Vår tarmkanal är en näringsrik miljö fylld med upp till 10–100 biljoner ( $10^{13}$ – $10^{14}$ ) mikrober. Den överlägset största delen finns i vår kolon, där koncentrationen närmar sig  $10^{11}$ – $10^{12}$  celler per milliliter, den största uppmätta i någon mikromiljö (11). Det har uppskattats att dessa mikrober kodar för hundra gånger fler unika gener än det mänskliga genomet (12). Tarmmikrobiotan har en djupgående inverkan på människans fysiologi och nutrition och är av avgörande betydelse för mänskligt liv. Det komplexa nätverket av interaktioner mellan tarmmikrobiotan och nervsystemet hos värden har kallats mikrobiota-tarm-hjärnaxeln. Det har visats att tarmmikrobiotan påverkar hjärnans funktion och hälsa på flera nivåer, exempelvis genom reglering av neuroinflammation, näringsämnen, signalsubstanser, tillväxtfaktorer, blod-hjärnbarriären, epigenetisk reglering och direkt modulering av neural aktivitet (13).

Inom neurologin har de flesta framstegen gjorts beträffande samband mellan mikroorganismer och PS eller multipel skleros, men alltmer evidens visar också på kopplingar till andra sjukdomar såsom stroke och Alzheimers sjukdom (14).

### Sammansättning av tarmmikrobiotan vid Parkinsons sjukdom

De första resultaten gällande förändrad sammansättning av tarmmikrobiotan vid PS publicerades 2014 och visade minskad fekal förekomst av prevotellaceae och ökad förekomst av lactobacillaceae och verrucomicrobiaceae hos 72 PS-patienter jämfört med 72 friska kontrollpersoner (15). Dessa fynd utlöste ett exponentiellt växande intresse för det parkinsonrelaterade mikrobiomet och ledde till ett stort antal rapporter om förändringar i sammansättningen av mikrobiota vid PS i olika befolkningsgrupper och etniska grupper (16). Resultaten har varierat något mellan olika studier, vilket kan ha att göra med regionala, etniska, dietära, kliniska och metodologiska skillnader. En färsk systematisk översikt bekräftar emellertid att minskad förekomst av prevotellaceae/*Prevotella* och ökad förekomst av verrucomicrobiaceae/*Akkermansia* och lactobacillaceae/*Lactobacillus* vid PS är de mest genomgående reproducerbara fynden i studierna (16). Vidare sågs minskad förekomst av lachnospiraceae och *Faecalibacterium* och ökad förekomst av *Bifidobacterium* och enterobacteriaceae i flera kohorter. I huvudsak tyder dessa resultat på att förändringar av den relativa förekomsten av flera släkten av kommensala bakterier är kopplade till PS. Eftersom hyposmi också är ett vanligt prodromalsymtom vid PS, har en del studier undersökt den nasala och orala mikrobiotan vid PS. Förändringar har upptäckts, men det återstår att visa hur robusta dessa upptäckter är (17).

Orsakerna till de klart påvisade förändringarna i sammansättningen av tarmmikrobiotan är ännu inte väl förstådda. Vi vet inte heller säkert om de föregår uppkomsten av PS eller snarare är en konsekvens av en dysfunktionell tarm. Trots detta har flera studier visat att sjukdomsspecifika förändringar kan upptäckas också med beaktande av eventuella felkällor såsom förstoppning, kost och läkemedel (18). Vidare har minskad förekomst av *Prevotella* påvisats hos patienter med iRBD, vilket tyder på att dessa förändringar föregår de motoriska symtomen vid PS och insättningen av läkemedelsbehandling (19). Ytterligare stöd för pro-

dromala förändringar i mikrobiota kommer från en omfattande studie av fekal mikrobiota på 666 friska äldre individer, som uppvisade samband mellan sammansättningen av mikrobiotan och flera etablerade riskfaktorer och prodromala markörer för PS, såsom fysisk inaktivitet, yrkesexponering för lösningsmedel, förstoppning, kön, eventuellt IBD, rökning, ålder, uratsänkande läkemedel och subklinisk parkinsonism (20). Emellertid påvisades inget signifikant samband mellan mikrobiomet och andra markörer, exempelvis ekotäthet i substantia nigra, nedsatt luktsinne, depression, ortostatisk hypotension, försämrad urinering eller erektion, PS i släktanamnesen och den sammanlagda prodromala sannolikheten för PS. Dessa upptäckter antyder att mikrobiomet faktiskt kan vara förändrat redan innan motoriska symtom uppkommer och att dess bidrag kan variera beroende på konstellationen av prodromala markörer, vilket stöder ett koncept med subtyper av PS. Ytterligare tecken på ett möjligt ursprung till mikrobiotaförändringar kopplade till PS kommer från en färsk epidemiologisk studie som visar på ett samband mellan ökad exponering för särskilt makrolider och linkosamider, antianaerobiska antibiotika och bredspektrumantibiotika och ökad risk för PS (21). Det är att märka att den ökade risken manifesterades med ett dröjsmål på 10–15 år, vilket stämmer väl överens med hypotesen om ett långvarigt prodromalstadium vid PS. Det kan alltså vara så att vissa antibiotika, bland andra faktorer, kan störa tarmmikrobiotans sammansättning och då ändra jämvikten från ett skyddande tillstånd till ett tillstånd, där den förlorar sin skyddande förmåga eller till och med främjar sjukdom. Om predisponerande sårbarhetsfaktorer existerar, kan detta leda till att PS-patologi utvecklas hos mottagliga individer.

Utöver det rena sambandet med själva PS har tarmmikrobiotan knutits till kliniska tecken på sjukdomen. I den avgörande publikationen från Helsingforskohorten kunde mängden enterobacteriaceae kopplas till den motoriska fenotypen vid PS, nämligen balans- och gångsvårigheter (15). Dessutom har gastrointestinala symtom hos parkinsonpatienter kopplats till mer framträdande förändringar i mikrobiotan, nämligen särskilt låg förekomst av *Prevotella* (22). I synnerhet när det gäller framtida tillämpningar som syftar till att bromsa sjukdomsförloppet är ett viktigt fynd i Helsingforskohorten att låg förekomst av *Prevotella* också förutspådde snabbare sjukdomsprogression under en tvåårsperiod (18).

## **Fysiologisk effekt av mikrobiotaförändringar vid PS**

Trots att det finns stark evidens för skillnader i sammansättningen av tarmmikrobiotan är de fysiologiska konsekvenserna mindre väl förstådda, men betydande framsteg har gjorts under de senaste åren.

### *Inflammation och tarmbarriären*

Flera studier har funnit evidens för ett lågradigt inflammatoriskt tillstånd i tarmen hos parkinsonpatienter. Forsyth och medarbetare har framlagt evidens inte bara för lokal inflammation i tarmen och bakteriell invasion i tarmslemhinnan hos parkinsonpatienter, utan också för ökad permeabilitet i tarmbarriären (läckande tarm) och systemisk exponering för proinflammatorisk bakteriell lipopolysackarid (LPS) (9). Ökade nivåer av kalprotektin tyder också på inflammation i tarmen vid PS och är kopplade till sammansättningen av mikrobiotan, men sambanden är komplexa och kan delvis vara könsspecifika (7, 8). Att märka är att en nyligen genomförd studie fann mycket liten korrelation mellan inflammatoriska markörer i avföring och blod, vilket tyder på att systemiska inflammatoriska svar inte bara är en förlängning av tarminflammationen (7). Intressant är att inflammatoriska tarmsjukdomar verkar vara kopplade till ökad risk för PS (23). Evidens från studier på människor och gnagare tyder på att tarminflammation kan utlösa uttryck och eventuellt aggregation av  $\alpha$ -synuklein i det enteriska nervsystemet, vilket således kan vara en länk mellan lokal inflammation och initieringen av PS-relaterade patologiska proteinaggregat (24, 25). Slutligen tyder kraftig evidens på att tarmmikrobiotan kan reglera neuroinflammationen och att detta kan spela en roll också vid PS (26, 27). En möjlig reaktionsväg som länkar samman mikrobiotan med neuroinflammation är kortkedjiga fettsyror (SCFA) såsom butyrat.

### *Bakteriell metabolism*

Bakteriesamhället i tarmen påverkar starkt systemiska metabolitnivåer, och en sådan effekt har också observerats hos parkinsonpatienter (28). Minskade nivåer av SCFA, såsom butyrat, har klart visats hos parkinsonpatienter (7, 29). SCFA produceras vid bakteriell fermentering av växtbaserade fiber. De är en viktig energikälla för enterocyter och samverkar också direkt med immunceller och neuroner. SCFA anses i huvudsak vara hälsofrämjande genom anti-inflammatoriska effekter, och

---

också neuroprotektiva effekter har föreslagits (30,31). De exakta reaktionsvägarna, med vilka SCFA förmedlar dessa effekter återstår att utredas, men i synnerhet butyrat är en mycket potent epigenetisk regulator (32).

Det har publicerats flera artiklar som utforskar mikrobiotarelaterade förändringar av metaboliter i blod och avföring från parkinsonpatienter, med användning av oriktad metabolomik. Med undantag för de ovan nämnda SCFA-nivåerna har ingen tydlig bild uppstått, eftersom resultaten av dessa studier har varit rätt heterogena. Förändringar av kolhydrat- och proteinnedbrytning, gallsyror, lipider, aminosyror och svavelmetabolism har rapporterats.

### *Epigenetisk reglering*

Den bakteriella metaboliten butyrat är en stark endogen hämmare av histondeacetylas (HDAC), vilket gör att den kan förändra genuttrycket av flera celltyper epigenetiskt (32). I en färsk analys av Helsingforskohorten, där parkinsonpatienter jämfördes med kontrollpersoner, framkom en signifikant överlappning mellan gener som innehåller butyratrelaterade metyleringsställen och epigenetiskt förändrade gener i leukocyter, främst neutrofiler samt i neuroner i hjärnan (33). Dessutom överlappade butyratrelaterade områden med metylerat DNA vid PS och områden som förändrats vid inflammatorisk tarmsjukdom och bipolär sjukdom, två sjukdomar som är förknippade med ökad risk för PS (23, 34). Detta visar på potentiella reaktionsvägar, med vilka tarmmikrobiotan kan modulera immun- och hjärncellsfunktionen vid PS och eventuellt länka besläktade sjukdomar med patogenesen vid PS.

### *Proteinaggregation*

Närvaron av aggregerat  $\alpha$ -synuklein anses vara ett kännetecken för den neurodegenerativa process som ligger bakom PS. Dessa aggregat verkar ha neurotoxiska egenskaper och de kan spridas längs neuralbanor på ett prionliknande sätt (35). Som det nämnts ovan finns det vissa belegg för att inflammation kan utlösa eller förstärka uttrycket och aggregeringen av  $\alpha$ -synuklein (25). Det har emellertid också föreslagits direkta kopplingar mellan tarmmikrobiotan och  $\alpha$ -synukleinpatologi. Vissa bakteriearter, exempelvis *E. coli*, kan nämligen producera amyloidogena proteiner såsom curli, som är benägna att bilda aggregat och spela en avgörande roll vid bildningen av biofilmer (36). Experimentell evidens tyder på att curli kan inducera konformationsföränd-

ringar av  $\alpha$ -synuklein, och curli-producerande stammar förstärkte faktiskt utvecklingen av parkinsonpatologi i gnagarmodeller (36). Under vissa omständigheter kunde bakterier alltså direkt inducera en patologisk proteinaggregeringskaskad, som så småningom genom korssådd rekryterar humana amyloidogena proteiner med förmåga att sprida sig över hela nervsystemet och leda till neurodegeneration.

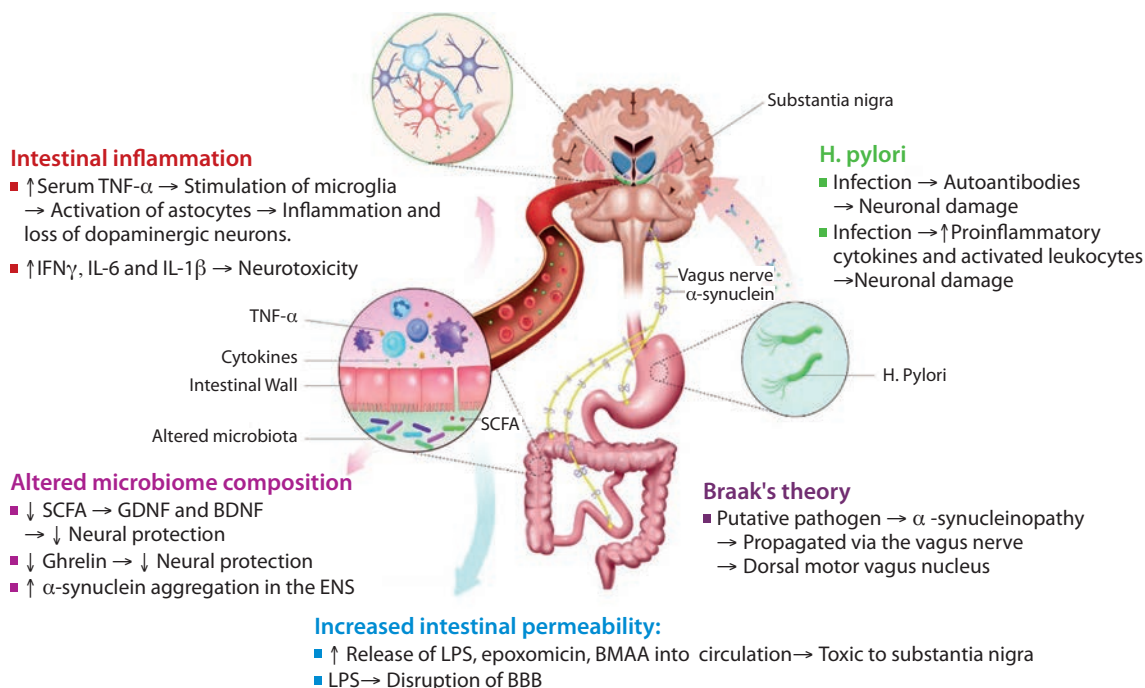
### *Interaktioner mellan tarmmikrobiotan och läkemedel mot PS*

Nya rön tyder på att tarmmikrobiotan eventuellt inte bara är involverad i patofysiologin vid PS, utan också kan interagera med läkemedelsbehandling mot sjukdomen. PS har kopplats till högre prevalens av *H. pylori*-infektion och bakteriell överväxt i tunntarmen (SIBO) (37). Båda sjukdomarna är förknippade med allvarligare motoriska symtom och motoriska fluktuationer hos parkinsonpatienter. Det har spekulerats om huruvida associerade inflammatoriska förändringar skulle kunna störa peristaltiken och absorptionen av parkinsonläkemedel. Flera mindre studier har gett uppmuntrande resultat som visar på förbättrad symtomkontroll hos parkinsonpatienter efter eradikering av *H. pylori* respektive SIBO. Screening för *H. pylori*-infektion kan därför vara värt att göra hos patienter med tecken på oregelbunden absorption av levodopa och okontrollerade motoriska fluktuationer (37).

Nyligen avslöjade två oberoende studier förmågan hos vissa tarmmikrober, särskilt *Enterococcus*, att uttrycka ett tyrosindekarboxylas som inte hämmas av traditionella DOPA-dekarboxylashämmare i levodopapreparat (38, 39). Evidens håller på att samlas för att dessa bakterier kan påverka biotillgängligheten av levodopa genom att metabolisera läkemedlet innan det absorberas, men fenomenets kliniska betydelse har ännu inte bekräftats. Slutligen rapporterar en färsk publikation en förskjutning av mikrobiotasammansättning och metaboliter till ett mer proinflammatoriskt tillstånd hos patienter som får levodopa-karbidopa intestinal gel jämfört med traditionella tablettberedningar (40). Detta tyder på att också vissa parkinsonläkemedel kan utlösa förändringar i interaktionerna på mikrobiota-tarm-hjärnaxeln.

### **Slutsatser**

Området har fått en enorm genomslagskraft sedan den första beskrivningen av förändringar i tarmmikrobiomet kom. Trots att



**Figur 1.** Tarmmikrobiotan är involverad i patofysiologin vid PS via olika direkta och indirekta mekanismer. Denna figur sammanfattar dessa mekanismer, som inkluderar minskade nivåer av SCFA och grelin, förhöjda nivåer av inflammatoriska cytokiner, aktiverade mikrogliaceller i CNS och ökad frisättning av neurotoxiner från GMB, vilket slutligen leder till förlust av dopaminerga neuroner i substantia nigra. Figuren visar också vilken roll vagusnerven kan spela vid överföringen av  $\alpha$ -synuclein från ENS till CNS. GMB, tarmens mikrobiom; PS, Parkinsons sjukdom; SCFA, kortkedjiga fettsyror; CNS, centrala nervsystemet; ENS, enteriska nervsystemet; TNF- $\alpha$ , tumörnekrosfaktor alfa; IFN $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; IL-6, interleukin-6, IL-1 $\beta$ , interleukin-1 $\beta$ ; GDNF, neurotrofisk faktor härrörande från gliala cellinjer; BDNF, hjärnhärledd neurotrofisk faktor; LPS, lipopolysackarid; BMAA,  $\beta$ -N-metylamino-L-alanin; BBB, blod-hjärnbarriären; H. pylori, Helicobacter pylori. Elfil et al., 2020, Mov Disord, 35: 921-933.

övertygande förändringar har påvisats är vi bara i början av att förstå den fysiologiska inverkan och de orsakssamband som länkar samman tarmmikrobiotan med PS (figur 1). Det finns goda skäl för att tro att forskning om tarmens mikrobiota kommer att avslöja nya viktiga biomarkörer för tidig subtypspecifik diagnos av PS och nya terapeutiska mål för precisionsmedicinskt baserade individanpassade behandlingsapproacher.

**Filip Scheperjans**  
 filip.scheperjans@hus.fi

#### Bindningar:

FS har utfärdade patent (FI127671B & US10139408B2) och ansökta patent (US16 / 186,663 & EP3149205) som är tilldelade NeuroBiome Ltd. FS är grundare och vd för NeuroInnovation Oy och NeuroBiome Ltd., är medlem av den vetenskapliga rådgivarnämnden och har fått konsultarvoden och aktieoptioner från Axial Biotherapeutics. FS har fått föreläsnings- och konsultarvoden från Abbvie, Merck, Teva, GE Healthcare, Orion och Herantis och forskningsfinansiering från Renishaw och Orion.

#### Referenser

1. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013 Jan;28(1):8-13.
2. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011 Feb 17;2011:708404.
3. Muller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Aug 2.
4. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20.
5. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjaerbaek C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020 Aug 24.
6. Borghammer P. The alpha-Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J Parkinsons Dis* 2021 Mar 1.
7. Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2021 Feb 8;16(1):6-021-00427-6.
8. Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Burmann J, Fassbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 May;50:104-107.
9. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6(12):e28032.

10. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Otto M, Svendsen KB, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol* 2018 Jul;17(7):618-628.
11. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jun 9;95(12):6578-6583.
12. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 Feb 24;124(4):837-848.
13. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012 Oct;13(10):701-712.
14. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020 Feb;19(2):179-194.
15. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015 Dec 5;30(3):350-358.
16. Boertien JM, Pereira PAB, Aho VTE, Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis* 2019;9(s2):S297-S312.
17. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 May;38:61-67.
18. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine* 2019 Jun;44:691-707.
19. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Doring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2017 Aug 26.
20. Heinzel S, Aho VTE, Suenkel U, von Thaler A, Schulte C, Deuschle C, et al. Gut microbiome signatures of risk and prodromal markers of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2020;doi:10.1002/ana.25788.
21. Mertsalmi TH, Pekkonen E, Scheperjans F. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in finland: A nationwide case-control study. *Mov Disord* 2019 Nov 18.
22. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017 Nov;24(11):1375-1383.
23. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019 Jan;51(1):38-42.
24. Kishimoto Y, Zhu W, Hosoda W, Sen JM, Mattson MP. Chronic Mild Gut Inflammation Accelerates Brain Neuro-pathology and Motor Dysfunction in alpha-Synuclein Mutant Mice. *Neuromolecular Med* 2019 Sep;21(3):239-249.
25. Stolzenberg E, Berry D, Yang, Lee EY, Kroemer A, Kaufman S, et al. A Role for Neuronal Alpha-Synuclein in Gastrointestinal Immunity. *J Innate Immun* 2017;9(5):456-463.
26. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015 Jul;18(7):965-977.
27. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12.
28. Cirstea MS, Yu AC, Golz E, Sundvick K, Klinger D, Radisavljevic N, et al. Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020 Jul;35(7):1208-1217.
29. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 Aug 26;32:66-72.
30. Mulak A. A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018 Mar;33(3):398-401.
31. Liu J, Wang F, Liu S, Du J, Hu X, Xiong J, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide-1. *J Neurol Sci* 2017 Oct 15;381:176-181.
32. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003 Jul;133(7 Suppl):2485S-2493S.
33. Xie A, Scheperjans F. TO BE ADDED LATER. *BioRxiv* .
34. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, Castro Caldas A, Reimao S, Fernandes RM, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020 Feb 1;77(2):192-198.
35. Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasymphathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol* 2019 Oct;138(4):535-550.
36. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gozal E, Roberts AM, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep* 2016 Oct 6;6:34477.
37. Nyholm D, Hellstrom PM. Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. *J Parkinsons Dis* 2021;11(1):61-69.
38. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019 Jan 18;10(1):310-019-08294-y.
39. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 Jun 14;364(6445):10.1126/science.aau6323.
40. Melis M, Vascellari S, Santoru ML, Oppo V, Fabbri M, Sarchioto M, et al. Gut microbiota and metabolome distinctive features in Parkinson disease: Focus on levodopa and levodopa-carbidopa intrajejunal gel. *Eur J Neurol* 2021 Apr;28(4):1198-1209.

## Summary

### **Gut microbiota and Parkinson's disease**

*Gastrointestinal dysfunction affects up to 80% of Parkinson's disease (PS) patients and may precede motor symptoms by years. Recent research has not only linked gut microbiota to motor and non-motor symptoms of PS, but also to disease progression. Likely already before the onset of motor symptoms, and possibly precipitated by antibiotic exposure, gut microbiota changes may predispose to a pro-inflammatory gut environment and local pathological protein aggregation that may spread throughout the nervous system. Altered metabolic activity of the microbiota may enhance neuroinflammation and induce changes in epigenetic regulation in immune and brain cells potentially contributing to disease initiation and progression.*

# Epilepsi och neurologens gamla versus nya verktygslåda

REINA ROIVAINEN OCH HENNA JONSSON

Majoriteten av patienter med epilepsi blir anfallsfria med rätt läkemedelsbehandling. Nya antiepileptika har möjliggjort en högre grad av individanpassning av farmakoterapin. Läkemedel väljs med utgångspunkt från patientens anfalls- och epilepsityp och hänsyn tas till biverkningsprofil, epilepsins etiologi och samsjuklighet. Svår epilepsi kvarstår som ett stort problem. Epilepsikirurgi, neuromodulationstekniker som vagusnervstimulering (VNS) eller djup hjärnstimulering (DBS) och i några fall kostbehandling kan användas för att behandla svår epilepsi. Den mest effektiva är resektiv kirurgi, som stoppar anfällen hos två tredjedelar av patienterna. Några gamla behandlingsmetoder har även omvärderats och kan nu för tiden effektivt användas med begränsade indikationer vid epilepsi. Behandlingen är fortfarande symtomatisk, men framtiden kan innebära sjukdomsmodifierande precisionsmedicin riktad mot olika specifika epilepsisyndrom.

## Inledning

Epilepsi definieras som ett tillstånd, där en person har långsiktig tendens till epileptiska anfall som inte framkallats av tillfällig yttre påverkan (1). Epilepsidiagnos kan ställas efter två oprovocerade epileptiska anfall eller efter ett första anfall, om risken för ytterligare anfall överstiger 60 procent de närmaste tio åren (1). Efter ett första anfall är risken för fler anfall 30–40 procent (2). Risken är större, om 1) det finns neuroradiologiskt påvisad hjärnskada eller strukturell kortikal förändring i hjärnan, 2) det första anfallet är nattligt eller 3) epileptiform aktivitet syns på EEG (2).

Cirka 0,6 procent av befolkningen i de nordiska länderna har aktiv epilepsi, det vill säga de kräver profylaktisk långvarig medicinering mot anfall (3). En tredjedel av patienterna har svår epilepsi, vilket innebär att signifikanta epilepsirelaterade symtom som försvårar vardagen, såsom återkommande anfall, kognitiva eller beteendeproblem, inlärningssvårigheter eller behandlingsbiverk-

ningar uppträder, trots korrekt medicinering med två adekvat valda och korrekt doserade antiepileptika. (1).

## Diagnos

### *Klassifikation*

Epilepsi är ett mycket heterogent tillstånd. Den tidigaste klassifikationen av epileptiska anfall och fenomen härstammar från Babylonien för cirka 3000 år sedan (4). Den babyloniska klassifikationen baserade sig på en hypotes om att olika anfallstyper förorsakades av särskilda, onda andar. Det finns beskrivningar av företeelser som idag skulle benämnas postiktal psykos och absensanfall. Den senaste klassifikationen av anfall och epilepsier presenterades av den internationella epilepsiorganisationen ILAE (International League Against Epilepsy) 2017 (5). Denna utgår från framsteg inom genetik, utbildning och neurofysiologi med nya neurobiologiska insikter om hur epileptisk signalering uppstår och sprids i hjärnan.

Epilepsi klassificeras utifrån patientens anfallstyper, orsaken till epilepsin och eventuellt epilepsisyndrom som fokal, generaliserad eller okänd (1, 5). Kombinerad fokal och generaliserad typ är också möjlig och ses vid några svåra syndrom med vanligtvis tidig debutålder, exempelvis Dravets syndrom. Patientens anfallstyper indelas enligt den sannolika startmekanismen i fokal eller generaliserad, och när starten inte kan avgöras,

## SKRIBENTERNA

**Reina Roivainen**, docent, avdelningsöverläkare, neurologi, HUS, Epilepsia Helsinki

**Henna Jonsson**, specialistläkare, barnneurologi, HUS, Epilepsia Helsinki

**Tabell 1.** Etiologiska grupper vid epilepsi och exempel på underliggande tillstånd (1, 9).

Strukturell	Polymikrogyri, heterotopi, fokal kortikal missbildning, encefalocele, gangliogliom, tuberös skleros, hjärnfarkt, hjärntrauma, metastas, Alzheimers sjukdom
Genetisk	Juvenil myoklon epilepsi, juvenil absensepilepsi, Dravets syndrom, tuberös skleros, Unverricht–Lundborgs sjukdom, GLUT 1-brist
Infektiös	Encefalit, meningit, hjärnabscess, neurocysticercos, hiv
Metabol	Porfyri, mitokondriella sjukdomar, lysosomala sjukdomar, GLUT 1-brist
Immunmedierad	Encefalit orsakad av antikroppar mot NMDA eller LG1-receptorn, Rasmussens encefalit, multipel skleros

i oklassificerbar eller okänd (1, 5). Fokala anfall indelas vidare baserat på om de medför medvetandepåverkan eller inte, och som tredje huvudgrupp finns fokalt till bilateralt toniskt-kloniskt anfall.

Cirka 10–20 procent av vuxna med epilepsi har generaliserad epilepsi, till exempel juvenil myoklon epilepsi (6). Vid de här epilepsierna och anfallen finns det onormal irritabilitet i neurala nätverk och nervceller utan fokal hjärnskada (6–7). Typiska generaliserade anfall är toniska, tonisk-kloniska, myokloniska och absenser (1, 5).

För att avgöra typen av epilepsi väger man in eventuell kombination av olika anfall och information om underliggande orsak. Etiologin sorteras in i sex grupper (tabell 1, 9). Strukturella skäl kan vara förvärvade, såsom vid hjärnfarkt eller hjärntrauma, eller genetiska, som vid tuberös skleros. Samma patients epilepsi kan klassificeras i fler än en kategori (1, 5, 9). Epilepsi hos en person med tidigare herpesencefalit tillhör gruppen med infektion som sannolik etiologi, men ofta finns det också en permanent strukturell skada. Genetisk epilepsi orsakas av en känd eller förmodad mutation. Ibland finns det möjlighet att diagnostisera ett specifikt epilepsisyndrom vid karakteristisk kombination av debutålder, kliniska fenomen och EEG- eller avbildningsfynd, exempelvis juvenil myoklon epilepsi, juvenil absensepilepsi, Lennox-Gastauts syndrom eller Unverricht–Lundborgs sjukdom (1, 5, 9).

## Samsjuklighet

Begreppet samsjuklighet vid epilepsi innebär en mängd mekanismer (10). Samsjuklighet kan vara 1) etiologisk och ha bidragit till att personen har epilepsi, 2) följer av epileptiska anfall såsom olyckor, 3) förorsakad av behandling av epilepsi inklusive läkemedelsbiverkning eller 4) resultat av en gemensam

bakomliggande orsak (10). Det finns ökad förekomst av olika somatiska och neuropsykiatriska tillstånd vid epilepsi, som inte tycks vara direkt orsakade av återkommande anfall eller medicinering. Dessa innebär till exempel migrän, inlärningssvårigheter, autism, ångest och depression (10). För att uppnå bra behandlingsresultat och förbättra patientens livskvalitet samt öka den förståelse patienten får inom sjukvården är det viktigt att också ta hänsyn till olika samsjuklighetsfaktorerna.

## Diagnostiska verktyg

### EEG

EEG, som introducerades 1927, är fortfarande ytterst användbar vid utredning av paroxysmala neurologiska symtom (11). Tyvärr förekommer både falskt positiva och falskt negativa fynd samt feltolkningar av fyndens kliniska betydelse. Förekomsten av interiktal epileptiform aktivitet hos personer utan epilepsi varierar med åldern och ses hos från 0,5 procent av friska vuxna till 10–30 procent av individer med medfödd eller förvärvad hjärnpatologi [11]. EEG:s sensitivitet har uppskattats till 25–56 procent och specificitet till 78–98 procent [11]. Vid upprepade registreringar ökar sensitiviteten, men mer givande kan vara att säkerställa anamnesen för i vilken situation och på vilket sätt attacken inträffar och att få en noggrann vittnesbeskrivning av symtomet (2, 11). Andra differentialdiagnostiska utredningar, kliniska prov och laboratorieprov, kan vara avgörande för att nå den rätta diagnosen (2). Ett återfall kan bekräfta diagnosen snabbt och EEG-fynd behövs inte för diagnos av epilepsi.

Längre EEG med eller utan video hjälper i svåra fall av anfallsklassifikation som kan påverka behandlingsbeslut, och i differentialdiagnostik gällande funktionella anfall (12). Lång video-EEG krävs vid noggrannare studier av anfallsgenererande områden i hjärnan (12).

Tabell 2. Val av farmakoterapi vid epilepsi (1, 8, 15–16, 22).

Enbart fokal epilepsi	Oxkarbazepin, karbamazepin, eslikarbazepin, gabapentin, pregabalin
Generaliserad eller fokal epilepsi	Valproat, levetiracetam, brivaracetam, lamotrigin, topiramot, zonisamid, perampnel, lakosamid
Snabb upptrappning	Valproat, levetiracetam, brivaracetam, lakosamid, (fenytoin)
Andra indikationer	Valproat (migrän och bipolärt syndrom), topiramot (migrän), karbamazepin (trigeminusneuralgi), gabapentin/pregabalin (neuropatisk smärta, ångeststörningar), lamotrigin (neuropatisk smärta)
För ersättning behövs specialintyg	gabapentin, pregabalin, levetiracetam, brivaracetam, lamotrigin, zonisamid, topiramot, perampnel, eslikarbazepin

### Avbildning

Magnetkameraundersökning (MRT) är den viktigaste metoden vid differentialdiagnostisk och etiologisk utredning av epilepsi (1–2, 13). Den behövs inte alltid om etiologin redan är känd efter akut differentialdiagnostisk datortomografiundersökning (DT). Förbättrad teknik och starkare magnetfält har möjliggjort en mer detaljerad strukturell avbildning av hjärnan. Kunskap om sällsynta förändringar, som encefalocele och svårobserverbara kortikala missbildningar som fokala kortikala dysplasier eller andra medfödda strukturella förändringar, har medverkat till att etiologin upptäcks alltför ofta (13).

### Behandling (tabell 2 och 3)

#### *Farmakologisk underhållsbehandling*

Det första läkemedlet för epilepsi var bromid, introducerad 1857 (14). Öppna studier utan kontroll pekade mot en kort remission hos hälften, och en längre remissionsperiod hos en fjärdedel av patienterna. I ett skede blev bromidbehandling populär med 2 000 kilogram utdelade 1899 av apoteket på National Hospital i London. Fenobarbital (1912) och fenytoin (1938) var de första effektiva läkemedlen och de är fortfarande i utbrett bruk (14). Fenytoin var ett resultat av systematisk läkemedelsutprovning i experimentella epilepsimodeller (14). Karbamazepin, derivat av fenytoin, och valproat, upptäckt av en slump, blev första val i de nordiska länderna mot slutet av 1980-talet (1, 14).

Ett stort antal antiepileptika har därefter introducerats och förbättrat möjligheten till individanpassad behandling (1, 8, 15). Grundprinciperna i läkemedelsbehandlingen har dock inte förändrats (1). Valet av farmakoterapi skiljer sig vid generaliserad och fokal epilepsi

(1, 15). Antiepileptika har olika verkningsmekanismer och i kombinationsterapi eftersträvar man ofta synergi i mekanismerna, men dess betydelse vid olika syndrom och epilepsityper är ofullständigt känd (15–16).

Inget av de nyare antiepileptika har i direkt jämförande studier visats vara mer effektivt än karbamazepin vid behandling av fokala epilepsier (1). Däremot finns vissa skillnader i biverkningsspektrum och tolerabilitet (15–16). Patientens ålder måste beaktas, likaså samsjuklighet, till exempel den eventuella behandlingen såsom kirurgi eller kemoterapi som planeras efter att epilepsins etiologi har identifierats (1). För generaliserad epilepsi kvarstår valproat som förstahandsval, men väldegnade randomiserade studier är mycket färre än vid fokala epilepsier (1). Undantaget är att valproat är kontraindicerat hos flickor och kvinnor i fertil ålder på grund av risk för fosterskador – såvida andra behandlingsalternativ inte är otillräckliga eller inte tolereras (1). Lamotrigin och levetiracetam är de oftast använda alternativen i klinisk praxis (15).

### Behandlingsmetoder vid svår epilepsi

Cirka 60 procent med nydebuterad epilepsi uppnår varaktig anfallsfrihet med den första eller andra prövade monoterapien (8). För patienter med läkemedelsresistent epilepsi, rekommenderas konsultation eller remiss till det regionala epilepsiteamet för utvärdering, eventuella vidare utredningar och ställningstagande till epilepsikirurgi eller andra behandlingsmetoder (1, 17–18).

Utvärderingen innebär att först överväga om diagnosen är korrekt och om patientens följsamhet till behandlingen är problematisk (1). Man bör försäkra sig om att läkemedlet är



Tabell 3. Antiepileptika i bruk endast vid särskilda omständigheter (1, 8, 15–16, 22).

Läkemedel	Indikation	Orsak till undvikande i vanlig långtidsvård
Fenytoin	Akutvård	Interaktioner, biverkningar
Vigabatrin	Svår fokal epilepsi utan respons på annan behandling, infantila spasmer	Risk för synfältsbortfall
Tiagabin <sup>1</sup>	Svår fokal epilepsi	Ogynnsam effekt-biverkningsprofil
Etosuximid <sup>1</sup>	Absensanfall	Ingen effekt mot andra anfallstyper
Klonazepam	Svår generaliserad epilepsi, myoklona anfall	Tolerans, potentiellt missbruk
Klobazam	Svår fokal eller generaliserad epilepsi	Tolerans
Rufinamid	Lennox–Gastauts syndrom	Ingen påvisad effekt vid andra epilepsisyndrom
Stiripentol <sup>1</sup>	Dravets syndrom	Ingen påvisad effekt vid andra epilepsisyndrom
Kannabidiol <sup>2</sup>	Lennox–Gastauts syndrom Dravets syndrom	Ingen påvisad effekt vid andra epilepsisyndrom
Kaliumbromid <sup>1</sup>	Dravets syndrom	Potentiella allvarliga biverkningar, otillräckligt bevis vid andra epilepsisyndrom
Kinin	KCNT1-genmutation	Ingen påvisad effekt vid andra epilepsisyndrom

1. Läkemedelspreparat som kräver specialtillstånd.
2. Begränsad ersättning från och med 1.4.2021.

det rätta i förhållande till patientens anfallstyp och att optimal dos prövats (1). Det behövs ofta etiologiska undersökningar, av vilka en ny MRT är bland de vanligaste (13, 17). Vid vissa kombinationer av epilepsi och andra neurologiska symtom eller utvecklingsmässiga funktionshinder kan genetiska analyser vara tillrädliga (17,19).

### Precisionsbehandling

Möjligheten till behandling enligt etiologin är än så länge sällsynt men ökar ständigt. Vid några enskilda epilepsisyndrom finns det förfinad kunskap om patofysiologin, som har lett till utveckling av läkemedel specifikt riktade mot orsaken. Behandling med selektiva mTOR-hämmare har visats verksamt mot epilepsi vid tuberös skleros (20), ketogen diet vid glukotransportprotein typ 1-brist (GLUT 1-brist) är också ett slags precision medicin (18). Hos patienter med gliom kan både resektion och cytostatika minska antalet anfall (21).

Vissa läkemedel eller läkemedelskombinationer har bevisats ha bra effekt vid sällsynta genetiska epilepsisyndrom, till exempel vid Dravets syndrom eller Unverricht–Lundborgs sjukdom (1, 22). Gällande riktigt sällsynta syndrom eller behandlingsmetoder finns det nuförtiden också nationellt och internationellt samarbete och konsultationsmöjligheter.

### Epilepsikirurgi

Kirurgi är ofta en effektiv behandling för patienter med läkemedelsresistent epilepsi, om MRT visar en godartad fokal lesion, exempelvis gangliogliom, i ett område där en operation är möjlig att genomföra (17, 24). Man måste naturligtvis vara säker på att anfällen startar i anslutning till lesionen, vilket dokumenteras med en video-EEG (12). Operation av en progressiv hjärntumör eller lesioner som bör opereras på grund av blödningsrisk betraktas inte som egentlig epilepsikirurgi, trots att anfällen kan upphöra efter operationen (17).

När MRT bedöms vara normal krävs mer omfattande utredningar (tabell 4 och 5, 17, 23). De icke-invasiva undersökningarna kan indikera ett sannolikt anfallsgenererande område och ligga till grund för en invasiv anfallsutredning med inopererade EEG-elektroder (24). Stereo-EEG är en metod där djupelektrodena placeras intracerebralt med stereotaktisk teknik via borrhål i skallen. Placeringen baseras på hypoteser om var det är mest sannolikt att anfallet har sitt ursprung. Stereo-EEG har allt mer ersatt subdurala elektrodremсор eller elektrodplattor som nu för tiden är ovanligare metoder för invasiv EEG-utredning (24).

Cirka hälften av de som opereras blir anfallsfria på lång sikt. De flesta vuxna fortsätter att använda medicinering (25). Enligt

randomiserade kontrollerade studier uppnås anfallsfrihet hos ungefär två tredjedelar av de patienter som genomgår temporallobsektomi vid en till två års uppföljning (17). Frontalloben är bred och redan därför har den varit ett svårare mål för utredning av anfallsgenererande område. Occipitalloben opereras fortfarande mycket sällan eftersom följden kan bli skada på synområdet (17). Tack vare framsteg i funktionell neuroimaging och neurofysiologisk teknik samt invasiv EEG har det allt oftare blivit möjligt att operera utanför temporalloben, och resultaten av extratemporal epilepsikirurgi förväntas också bli bättre hos MRT-negativa patienter (17, 23, 25).

Risken för en allvarlig komplikation, som hjärninfarkt vid resektiv epilepsikirurgi, är cirka 1–3 procent (17, 25). Vanliga (5–10 %) nackdelar som är associerade med temporallobresektioner omfattar synfältsbortfall av den motsatta övre kvadranten och vid operation av dominerande hemisfär försämring av det verbala minnet (17, 25).

Patienter utan tydligt definierbar anfallsstart med speciella syndrom kan ha nytta av kallosotomi eller hemisfärotomi, men de är ytterst sällsynta operationer på vuxna (17). Om en epilepsikirurgisk resektion inte är möjlig eller säker, kan det bli aktuellt med andra tilläggsbehandlingsmetoder (18).

## Neurostimulering

Elektrisk stimulering av det centrala nervsystemet har en mycket lång historia med behandlingsförsök av olika sjukdomssymtom, de tidigaste med elektriska darrockor i antikens Rom (26). Nu för tiden finns det tre olika neurostimuleringsmetoder mot epilepsi (27): 1) Responsiv neurostimulering är en invasiv teknik, där en inopererad generator programmeras för att detektera och hämma epileptisk aktivitet direkt i det anfallsgenererande området (27). 2) Djup hjärnstimulering (DBS) av nucleus thalamicus anterior används vid epilepsi hos vuxna baserad på en kontrollerad studie av 110 patienter med fokal epilepsi som påvisade en signifikant anfallsminskning, som dock verkar öka med tiden efter operation (27–28). 3) Vagusnervstimulering (VNS) som är den mest långvariga och därför mest utnyttjade tilläggsbehandlingen för svår epilepsi (27,29). Nyttan av VNS vid svår fokal epilepsi hos vuxna visades i randomiserade studier med låg stimulering som placebokontroll (29). Hos patienter som behandlades med högre stimulering halverades antalet anfall ungefär

dubbelt så ofta som hos patienter som behandlades med placebostimulering. Långsiktiga, delvis kontrollerade, observationsstudier har pekat på större nytta av långvarig stimulering, men andelen patienter som blir anfallsfria med vagusnervstimulering är ytterst liten (27).

Fokala anfall med medvetandepåverkan kan starta i olika neuronala nätverk, men ofta sprids de via väldefinierade nätverk såsom kortiko-striato-talamiska banor och det limbiska systemet (30). Med DBS genom elektrisk stimulering av noder i dessa nätverk kan man modulera impulsflödet och spridningen av epileptiform aktivitet (27). Med VNS appliceras stimuleringen på den perifera autonoma nerven och effekterna på hjärnan uppnås indirekt (27). Långvarig stimulering av vagusnerven ger också kroniska förändringar i inhibitoriska och excitoriska transmittersystem, vilket kan förklara de senare antiepileptiska effekterna (27).

Inläggning av DBS och VNS sker på neurokirurgisk klinik i generell anestesi, och patienten kan oftast gå hem efter ett vård dygn. Vid polikliniska besök programmeras generatoren med olika paradig för kronisk intermittent stimulering. Behandlingen är reversibel och stimuleringen kan stängas av och systemet tas bort. MRT kräver att stimulatorn stängs av och är inte möjlig för all bildbehandlingsutrustning eller i bröstorgsområde (8). Icke-invasiva VNS-tekniker har utvecklats för att underlätta behandlingen. Kliniska prövningar pågår, men någon effekt vid epilepsi har än så länge inte kunnat visas (31). Valet av neuromodulationsmetod baserar sig nuförtiden mest på biverkningsprofilen. I dagsläget har DBS några tiotals och VNS hundratals användare i Finland, medan responsiv neurostimulering inte används här (1).

## Ketogena dieter

Ketogen diet (KD) mot epilepsi utvecklades på 1920-talet efter tidigare observationer av reducerade epileptiska anfall vid fasta (14). Fortfarande känner man inte till den exakta mekanismen av KD mot epileptiska anfall, men olika experimentella fynd pekar mot minskad neuronal hyperexcitabilitet (18).

KD är en väletablerad behandling vid vissa sällsynta metabola tillstånd som GLUT 1-brist och pyruvatdehydrogenasbrist (PDH-brist), där hjärnan och mitokondrierna inte kan tillgodogöra sig glukos som substrat för energiproduktion (18). Med KD omvandlas fett till ketonkroppar, vilka sedan

**Tabell 4.** Epilepsikirurgiska undersökningar och multiprofessionell utvärdering (17).

I Klinisk information av epilepsi och samsjuklighet	Beskrivning av anfall, tidigare medicinering, startålder för epilepsi, riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar, orsak till epilepsi, psykiatrisk samsjuklighet
Frågor	Behov av differentialdiagnostik? Rätt läkemedelsbehandling vid patientens typ av epilepsi? Somatiska och psykiatriska risker vid kirurgi? Behov av genetiska eller immunologiska undersökningar?
II Omvärdering av tidigare utredningsresultat	MRT, neuropsykologisk testning, EEG
III Vanliga vidare undersökningar	3T-MRT, video-EEG, funktionell magnetkameraundersökning
Frågor	Kompatibilitet vid olika utredningsfynd? Kognitiva och andra risker vid kirurgi?

**Tabell 5.** IV Multiprofessionell utvärdering

A. MRT visar en fokal, avgränsad lesion på ett område, som kan förorsaka patientens anfall. Inga motstridiga fynd och godtagbara risker. Rekommendation: Operation.
B. Utredningen talar inte entydigt för ett avgränsat anfallsursprung. Rekommendation: Vidare utredningar för att avgränsa funktionellt viktiga områden eller lokalisera ursprung till anfall: navigerad transkraniell magnetstimulering, singelfotonemissionstomografi av hjärnan under och mellan anfall, magnetencefalografi, positronemissionstomografi.
C. Det finns inget MRT-fynd eller utredningar pekar på ett anfallsområde med risker, men det finns tillräckligt med information att basera en hypotes om anfallsursprung på. Rekommendation: Invasiv elektrofysiologisk utredning (stereo-EEG) för bekräftelse av starthypotes för anfallet och säkerhet om planerad operation.
D. Inoperabel eller operabel med risk. Rekommendation: internationell konsultation, vakenkraniotomi, termokoagulation, neuromodulation: VNS eller DBS.

kan användas som alternativ energikälla i hjärnan (14). I dessa fall anses KD vara ett långvarigt förstahandsalternativ: kostbehandling har visat reduktion av epilepsianfall och ofta anfallsfrihet samt förbättring av kognitiv utveckling och motoriska symtom (15).

Hos läkemedelsresistenta patienter som inte är kirurgikandidater, kan KD användas som komplement till medicinbehandlingen. Kostbehandlingen har mest använts vid svåra syndrom med utbredda epileptiska aktivitet, som Lennox–Gastauts syndrom under kortare, några års perioder (18). Då är det oftast fråga om modifierad ketogen diet med ett begränsat dagligt intag av 10–20 gram kolhydrat, fritt intag av proteiner och av hög andel fett. För att genomföra någon form av ketogen diet krävs det ett team bestående av dietist, sjukskötare och läkare (32). Tillskott av vitaminer, mineraler och kalcium med D-vitamin krävs i samband med KD. Biverkning-

arna, som förstoppning, illamående, magont, diarré och dyslipidemi, går ofta att åtgärda. Allvarligare biverkningar som njursten och kardiomyopati är ovanliga. I en randomiserad kontrollerad prospektiv studie på barn fick cirka hälften av patienterna över 50 procents anfallsminskning med ketogen kost jämfört med kontrollgruppen. Flera studier visar minskad epileptiform aktivitet på EEG (18). Studierna på vuxna är få och utgörs av små öppna prospektiva studier där effekten kommer fram sämre än i studier på barn (18, 32).

## Avslutning

För personer med svår epilepsi tycks nya antiepileptika inte ha inneburit någon väsentlig ökning av effekten jämfört med läkemedelsutbudet på 1980-talet (8). I vissa fall kan det se ut som att verktygslådan redan var tömd av barnneurologen, men då kan det vara bra

att förnya utredningarna för identifiering av etiologin och mer exakt behandling.

I framtiden krävs det ökad kunskap om underliggande neurobiologiska och biokemiska processer vid uppkomsten av olika epilepsiformer och behandlingsresistens samt utveckling av helt nya experimentella epilepsimodeller och angreppsmekanismer (33). Därmed blir det förhoppningsvis möjligt att allt mer uppnå sjukdomsmodifierande precisionsbehandling för olika typer av epilepsier och individuella patienter (34).

**Reina Roivainen**  
reina.roivainen@hus.fi

**Henna Jonsson**  
henna.jonsson@hus.fi

*Bindningar:*

*Reina Roivainen: Föreläsningsarvode; Teva Pharma, Sandoz, Orion; sakkunnig, Patientförsäkringscentralen*  
*Henna Jonsson: Föreläsningsarvode; UCB, deltagande i advisory board; Eisai*

## Referenser

1. Epilepsier (vuxna). God medicinsk praxis-rekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Neurologiska föreningen i Finland r.y. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2021 (9.3.2021)
2. Malmgren K, Stödberg T, Amandusson Å, Strandberg M. Utredning av epileptiska anfall och misstänkt epilepsi. *Läkartidningen* 2018;115:E47D.
3. Syvertsen M, Koht J, Nakken KO. Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries. *Tidskr Nor legefören* 2015;135:1641-45.
4. Larsen A. Jumalan käsi -mitä babylonialainen lääkäri tiesi epilepsiaasta 2007;123:2803-09.
5. Zelano J, Stödberg T, Tomson T. Ny reviderade klassifikationer av epilepsianfall och sjukdomstyp. *Läkartidningen* 2018;115:EZ3Z.
6. Bosak M, Sllowik A, Kacorzyk R, Turaj W. Implementation of the new ILAE classification of epilepsy into clinical practice. -A cohort study. *Epilepsy Behav* 2019;96:28-32.
7. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 4):18-26.
8. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs. *JAMA Neurology* 2018;75:279-286.
9. Forsgren L, Syndelin H, Sveinsson O. Epilepsis orsaker, förekomst och prognos. *Läkartidningen* 2018;115:E6FD.
10. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016; 15:106-115.
11. Stenund E, Lindgren A-C. Bruk och missbruk av EEG. *Läkartidningen* 2017;114:EA76.
12. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2018;1:27-36.
13. Hassankhani A, Stein JM, Haboosheh AG, Vossough A, et al. Anatomical variations, mimics, and pitfalls in imaging of patients with epilepsy. *J Neuroimaging* 2021;1:20-34.
14. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-58. *Epilepsia* 2009;50:Suppl3 69-92.
15. Tomson T, Rask O. Läkemedelsbehandling av epilepsi: Många nya alternativ men måttliga framsteg. *Läkartidningen* 2018;115:E4C7.
16. Mäkinen J, Peltola J, Rainesalo S. Aikuisten epilepsian lääkeshoidon valinnat. *Suom Lääkäril* 2017;72:1418-21.
17. Roivainen R, Lauronen L, Gaily E, Metsähonkala L, Peltola M, Laakso A. Aikuispotilaiden epilepsian leikkaushoidon kehitysnäkymiä. *Duodecim* 2018;134:110-117.
18. Kumlien E, Hall Böök T, Dahlin M. Andra behandlingsalternativ vid svårbehandlad epilepsi. *Läkartidningen* 2018;115:E6MD.
19. Devinsky O, Asato M, Camfield P, Geller E, Kanner AM, Keller S. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology* 2015;85:1512-21.
20. Metsähonkala L, Alapulli H, Arvio M, Hiippala A, et al.. Tuberoosiskleroosi -suomalainen diagnoosi- ja seurantasuositus. *Suom Lääkäril* 2017;72:1850-55.
21. Samudra N, Zacharia T, Plitt A, Lega B, Pan E. Seizures in glioma patients: An overview of incidence, etiology, and therapies. *J Neurol Sci* 2019;404:80-85.
22. Landmark CJ, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs* 2008;14:1925-39.
23. Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol* 2016;4:420-433.
24. Karppinen A, Laakso A, Blomstedt G, Peltola M, et al. EEG pintaa syvemältä. *Duodecim* 2013;129:1242-50.
25. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke, Braun PJ. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2020;9:748-757.
26. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 2008;5:5-13.
27. Wong S, Mani R, Danish S. Comparison and selection of current implantable anti-epileptic devices. *Neurotherapeutics* 2019;16:369-80.
28. Kulju T, Haapasalo J, Lehtimäki K, Rainesalo S, Peltola J. Similarities between the response to ANT-DBS and prior VNS in refractory epilepsy. *Brain and Behavior* 2017;8:e00983.
29. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002896.
30. Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, et al.. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults. Does it translate? *Epilepsia* 2018;59:37-66.
31. Barbella G, Cocco I, Freri E, Marotta Get al. Transcutaneous vagal nerve stimulation (t-VNS) as adjunctive treatment option for refractory epilepsy. *Seizure* 2018;60:115-119.
32. Cervenka M, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an adult epilepsy diet center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* 2016;58:61-68.
33. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2014;Sep25.
34. Simonato M, Agoston DV, Brooks-Kayal A, Dulla C, et al. Identification of clinically relevant biomarkers of epileptogenesis – strategic roadmap. *Nat Rev Neurol* 2021;doi:10.1038/s41582-021-00461-4.

## Summary

### ***The neurologist's toolbox: old and new tools in the treatment of epilepsy.***

*The majority of patients with epilepsy become seizure-free with pharmacotherapy. New antiseizure drugs have helped to tailor treatments better for individual patients. Pharmacotherapy is chosen according to the seizure type, adverse effect profile, etiology and comorbidities of epilepsy. Surgical treatment, neuromodulation such as vagal nerve stimulation or deep brain stimulation, and dietary therapy can be utilized in severe epilepsy. The most effective is resective surgery, which ends seizures in two thirds of patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy treatment remains mostly symptomatic. In the future, the aim is to find disease modulating and more precise treatments in specific epilepsy syndromes.*

---

# Vad behöver en läkare veta om muskelsjukdomar och deras behandlingsmöjligheter?

BJARNE UDD

---

De neuromuskulära sjukdomarna omfattar primära myopatier, sekundära myopatier till följd av annan, exempelvis toxisk påverkan, myastenier och neurogena muskelatrofier. Här beskrivs den aktuella situationen beträffande de primära myopatierna, varav den allra största delen har en genetisk bakgrund. Diagnostiken har väsentligen kompletterats med muskelmagnetundersökningar och stark utveckling av molekylärgenetiken, som även lett fram till de allra första stegen för att åstadkomma kurativa terapier även för de svåra muskeldystrofierna.

## Introduktion

Muskelsjukdomar är för gemene allmänläkare ofta något svårbegripliga. En av orsakerna är att det finns hundratals olika etablerade sjukdomsentiteter och sannolikt lika många ännu odefinierade sjukdomstyper. Samtidigt är patientantalet per entitet i regel mycket lågt, det vill säga 0–50 identifierade fall i hela Finland, vilket gör att endast ett fåtal läkare har gjort större bekantskap med de enskilda sjukdomstyperna. Dessa grundfakta gör förståelsen, diagnostiken, behandlingen och handläggningen svårbemästrade och är i regel åtminstone för de fortskridande formerna förlagd till den specialiserade sjukvården och universitetssjukhusen.

Det finska begreppet ”lihastaudit” omfattar både neurogena muskelsvagheter, myastenier och de egentliga muskelsjukdomarna – myopatierna. I denna artikel avhandlas i första hand myopatierna, varav det stora flertalet har genetisk etiologi. Diagnostiken har som vid andra sjukdomar en avgörande roll för handläggningen. Den enorma utvecklingen av gentekniken har revolutionerat möjligheterna till exakt diagnos, minskat antalet feldiagnoser och öppnat för de första genetiska behand-

lingsmetoderna. Då de genetiska myopatierna har varit utom räckhåll för kurativ terapi har naturligtvis också intresset hos behandlingsinriktade kliniker för muskelsjukdomarna varit svalt. Men läget håller på att radikalt förändras med de första genterapierna redan igångsatta.

## Epidemiologi

Det finns inga exakta uppgifter eller studier om totalantalet patienter med muskelsjukdomar i Finland. Delvis beror detta på svårigheten att exakt avgränsa lindrigare sjukdomsorsakade symtom från vanliga funktionella muskelsymtom såsom muskelsmärta-myalgi, fatigue, styvhet, muskelkramper osv. För trettio år sedan beräknades antalet neuromuskulära sjukdomsfall (inbegripet myastenier och neurogena muskelatrofier) till cirka 5 000. I en översiktsartikel 2007 (1) var min berättigade uppskattning mer än 10 000, och nu ligger uppskattningen av prevalensen på över 20 000, alltså cirka 400/100 000. Av dessa står myopatierna för merparten med över 7 000 patienter med specifik diagnos och lika många med klara muskelförändringar som ännu saknar klar definition. (tabell 1). Beträffande svårare progressiva muskeldystrofier, kongenitala myopatier och inflammatoriska myositer har vi en klarare bild av förekomsten, och även de första exakta siffrorna baserade på mutationsfrekvenser hos befolkningen föreligger på några av de genetiska myopatierna (2–4).

Dessa 7 000 fall med specifik diagnos består av hundratals olika sjukdomsentiteter. Cirka 300 olika myopatigener är klarlagda och många av dem förorsakar i sin tur flera olika

### SKRIBENTEN

**Bjarne Udd**, professor emeritus, gruppleddare, Folkhälsans genetiska institut, Biomedicum, Neuromuskulärt forskningscentrum, Tammerfors universitetssjukhus och Vasa centralsjukhus

Tabell 1. Prevalensen av myopatier i Finland.

Muskeldystrofier	2 500
Distala myopatier	1 200
Kongenitala myopatier	250
Myotonier och jonkanalssjukdomar	2 000
Immunologiska myopatier-myositer	500
Mitokondriella myopatier	300
Metabola myopatier	50
Övriga med specifik diagnos	300
	> 7 000
Odefinierbara muskelsjukdomar	~ 7 000
Totalt	ca 14 000

sjukdomstyper. Den största av dem alla, titingenen (*TTN*), ger upphov till ett flertal helt olika sjukdomstyper, för närvarande ett tiotal beskrivna och säkert flera ännu oidentifierade (5). Den vanligaste enskilda muskelsjukdomen i Finland är tibial muskeldystrofi (TMD, Udd myopathy) med cirka 1 000 patientfall. TMD beror på en finländsk founder-mutation, *FINmaj*, i den stora titingenens sista exon 364 som förekommer hos 1/2 000 i befolkningen (6). Till följd av den sena sjukdomsdebuten är mindre än hälften av mutationsbärarna symtomatiska med den typiska atrofin av tibialis anterior-muskeln och motsvarande svaghet av dorsalflexionen i foten och senare droppfot. Dystrophia myotonica typ 1 och 2 har vardera en prevalens på 500–600 (2). Också de icke-dystrofiska myotonierna förorsakade av mutationer i klorid- och natriumjonkanalsgenerna *CLCN1* och *SCN4A* är mycket vanliga med sammanlagt över 1 000 fall i Finland (4). Hos en del av dessa, liksom även beträffande dystrophia myotonica typ 2, kan sjukdomsymtomen vara mycket lindriga med bara fibromyalgilika besvär. Typförändringen myotoni kan saknas helt till och med på elektroneuromyografin (ENMG), varvid tanken på myotona muskelsjukdomar inte ligger nära till hands. Enda sättet att träffa rätt i diagnostiken är att tänka på möjligheten av myotona muskelsjukdomar även i avsaknad av myotonifynd och göra en genetisk screening.

### Diagnostik

**Primära undersökningar** vid misstanke om muskelsjukdom är som tidigare klinik, S-CK och ENMG och i ett tidigt skede även magnetkameraundersökning av musklerna för en snabb orientering. Dessa räcker ofta

till för att få veta om symtomen beror på en muskelsjukdom eller inte, men som ovan konstaterats är en del sjukdomar som inbegriper störningar i jonkanalernas eller muskelmetabolismens funktioner svåra att komma åt utan specialutredningar. Tilläggsundersökningar såsom neurofysiologiska transmissions- och jonkanalsstudier, fysiologiska belastningstester, magnetspektroskopi, biokemiska metabola utredningar och masspektrometri av ämnesomsättningsprodukter kan då komplettera bilden på specialistnivå.

**Muskelbiopsi** för histopatologisk undersökning är fortfarande en grundpelare i diagnostiken. Endast ett fåtal sjukdomar är direkt möjliga att känna igen på basis av de kliniska fynden. Sådana är typfallen av till exempel Duchennes muskeldystrofi hos pojkar före skolåldern med hypertrofiska vadmuskler och svaga höftfunktioner, en fullskalig vuxen dystrophia myotonica typ 1 med distal svaghet i händerna, myotont handgrepp, ptos, ögonkatarkt, förlängd PQ-tid och frontal hårförlust eller en facio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD) med typisk svaghet i ansiktet, oförmåga att helt sluta ögonen och att lyfta armarna sidledes med scapula alata ofta asymmetriskt. Som nämnt är även TMD-sjukdomen relativt lätt att misstänka om akillesreflexen och de korta tåextensorerna på fotbladet är bibehållna. I dessa fall kan man gå direkt vidare med gendiagnostik för verifiering utan muskelbiopsi.

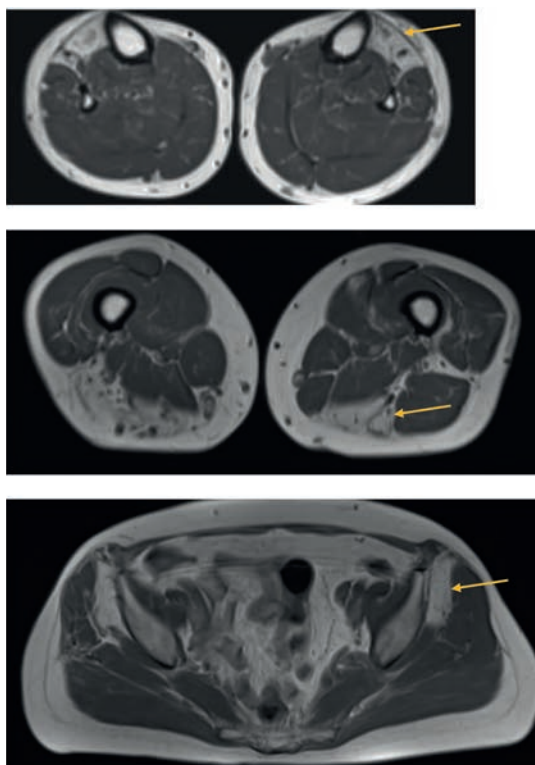
Muskelbiopsin ska göras med omsorg oberoende om man använder perkutan konotomteknik eller öppen kirurgisk excision (7). Framför allt är valet av optimalt ställe för relevant patologi viktigt för att undvika alltför långtgående patologi med enbart fett och bindvävnad eller alltför "normal" muskel utan nämnvärda förändringar. Tidigare användes kliniska tecken på muskelsvaghet och EMG för orienteringen, men dessa bör ersättas med magnetkameraundersökning av musklerna som ger en mycket mera exakt bild av det optimala stället för biopsin. Detta betyder att MRI alltid bör utvärderas före en muskelbiopsi. Många trodde att den enorma expansionen av gendiagnostiska möjligheter skulle eliminera behovet av muskelbiopsi, men så är inte fallet. Den moderna gendiagnostiken ger ofta upphov till nya frågor gällande varianter av oklar signifikans och i flera fall behövs då specialstudier av proteinet eller RNA-transkriptet för att klarlägga betydelsen av genvarianterna.

Betydelsen av **magnetkameraundersökning av muskler** för diagnostiken kan inte överskattas. Fyndens art kan göra skillnad mellan myopatier och dystrofier, andra neuromuskulära åkommor såsom inflammatoriska myositer och neurogena svagheter och atrofier (8). En helt normal magnetkamerabild av musklerna har trots betydande svaghet även diagnostiskt värde och kan leda tankarna till myastenier, periodiska paralyser eller mera funktionell bakgrund. För myopatierna och dystrofierna är mönstret för vilka muskler som drabbats av degenerativa skador och vilka som besparats av stor betydelse, då olika gener föranleder olika mönster, varav en del är patognomoniska. Varför patogena mutationer i olika gener leder till stora olikheter i vilka muskler som drabbas eller inte drabbas är till största delen okänt, men antyder att genuttrycket hos olika muskler är väldigt olika. De olika musklerna är alltså individuellt mycket olika på molekylär nivå trots att de ser lika ut även på elektronmikroskopisk nivå.

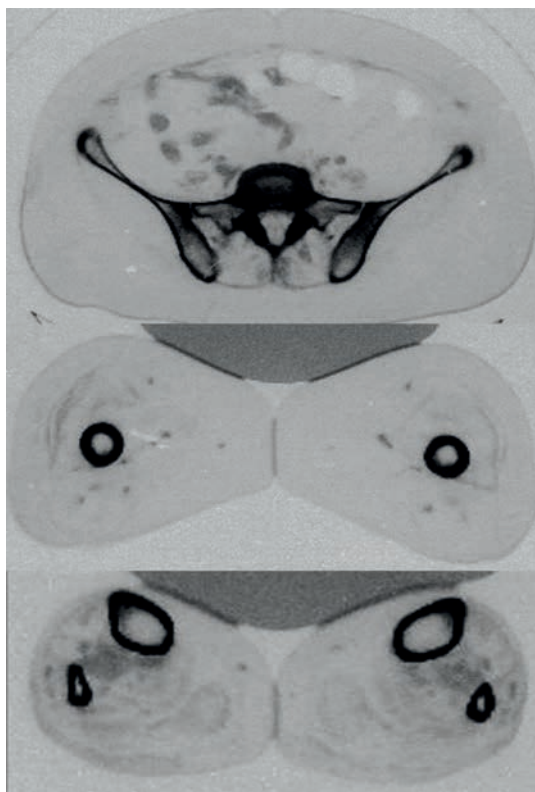
De stora muskelgenerna kan ge upphov till många olika sjukdomsfenotyper beroende på i vilket funktionellt område av genen de patogena mutationerna befinner sig. Värst av alla är naturligtvis den största av dem alla, titingenen, som till storleken motsvarar ett hundratal normalstora gener och kan uppfattas som en kombination av en massa olika gener. Detta återspeglar sig även totalt i olika sjukdomstyper som resultat av olika mutationstyper och deras lokalisering i den enorma genen. Nedan några exempel på denna smått ofattbara variation och komplexitet.

TMD-sjukdomen som i Finland förorsakas av den dominanta founder mutationen FINmaj i den sista exonen 364 ger en mycket selektiv fettdegenerativ skada initialt i tibialis anterior med senare involvering av de långa tåextensorerna, hamstringmuskler och gluteus minimus (figur 1, pilarna utvisar de 'vita' totalt fettomvandlade musklerna):

Om denna FINmaj-mutation nedärvas från bägge föräldrarna och därmed föreligger i homozygot form är resultatet en helt annan sjukdomsbild med proximal limb-girdle typ (LGMD R10); debut av svaghet från barnåren och förlust av gångförmågan 20–30 år senare (6). Här nedan gamla muskel-CT-bilder av en patient lika gammal som TMD-patienten ovan. De illustrerar den totala olikheten med omfattande dystrofiska fett-bindvävsomvandling hos praktiskt taget alla muskler (figur 2).



Figur 1.



Figur 2.

Om denna FINmaj-mutation kombineras med en recessiv missensmutation lokaliserad i en annan del av titingenen, A-bandet, nedärvd från den andra föräldern blir bilden åter en helt annan. Mannen nedan drabbades av progressiv proximal bensvagheter vid 30 års ålder och går med armbågsstöd vid 50 års ålder. Trots FINmaj på ena kromosomen är tibialis anterior inte nu drabbad utan i stället soleus på vaderna och framför allt i omfattande grad hela quadriceps på lårområdet. Således nästan helt motsatt situation jämfört med TMD (figur 3).

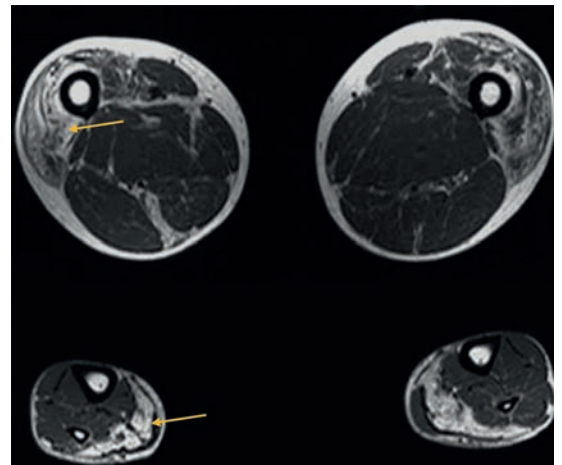
Ännu märkligare är fördelningen av drabbade muskler vid dominanta titinmutationer i en speciell exon 344 i A-bandet som förorsakar hereditär myopati med tidig respiratorisk insufficiens (HMERF). Nu drabbas obturatorius i bäckenet tillsammans med semitendinosus på baklåret och tibialis posterior på underbenen. Denna kombination är patognomonisk och ger direkt diagnosindikation (figur 4).

Recessiva kongenitala titinopatier med allvarliga trunkerande mutationer på bägge kromosomerna ger ett brett spektrum av olika kliniska fenotyper och magnetkamerafynd, men bland de märkligare är de så kallade amyoplasierna, det vill säga när vissa muskler och muskelgrupper inte alls bildats under den fetala utvecklingen och barnet föds med denna märkliga konstellation av en del muskler som ser normala ut och andra som inte finns fastän utrymmet för dem existerar. Dessa är ofta kombinerade med artrogypos. Exemplet nedan visar avsaknad av alla andra än adduktor magnus och longus, sartorius och gracilis på lårområdet (figur 5). Mutationer i så kallade metaexoner av titin utgör vanligen den underliggande orsaken, när dessa exoner är uttryckta i den fetala fasen, men inte längre efter födseln och förlorar då sin betydelse.

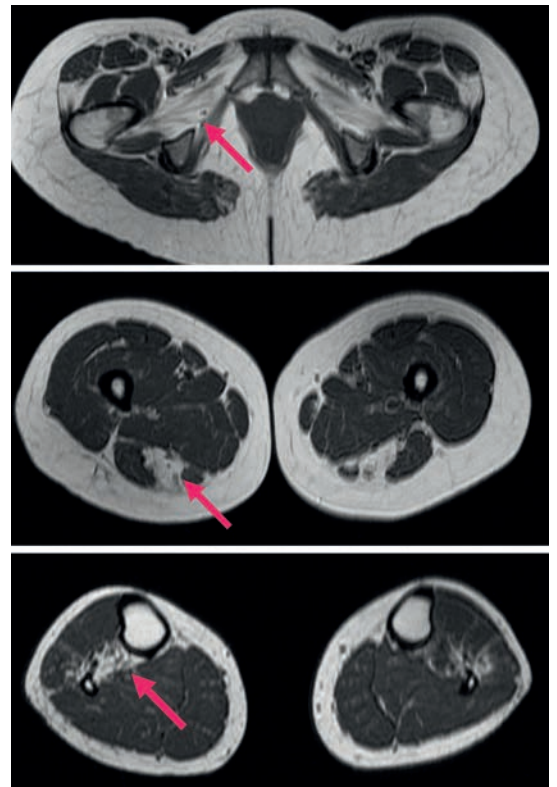
Inflammatoriska myositer ger en helt annan magnetkamerabild av muskeln med praktiskt taget ingen fettdegenerativ omvandling, men i stället diffust avgränsade områden med ödembildning som kan identifieras via så kallade STIR-sekvenser, som tar bort signalen från fettvävnad och förstärker signalen från vatten (figur 6).

Denna exposé ger en inblick i magnetkamerundersökningens betydelse och potential för diagnostiken och ska alltså användas i ett väldigt tidigt skede av den diagnostiska processen på alla ouppklarade muskelsjukdomsfall.

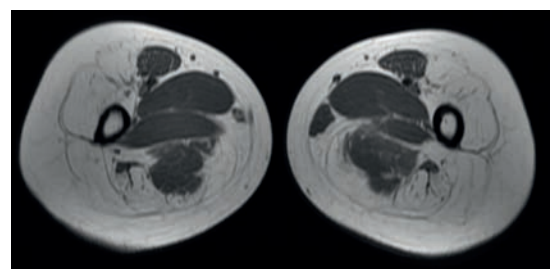
Exemplet ovan gäller en myosit med beteckningen antisyntetasyndrom (ASS) associerad med Jo-1-positiva antikroppar i den



Figur 3.



Figur 4.



Figur 5.



serologiska diagnostiken. ASS leder ofta även till interstitiell lungsjukdom (ILD) som kan vara svårbehandlad. Alla myositmisstänkta ska numera undersökas med myositantikroppspaket, som även innehåller HMG-CR Ab associerat med immunmedierad nekrotisk myopati (IMNM). Denna sjukdom är svår att känna igen på muskelpatologin, då egentlig inflammation saknas och eftersom även den vid andra myositer starka HLA-MHC-klass 1-immunreaktiviteten på muskelfibrerna i biopsipatologin saknas. En annan variant är SRP-positiv IMNM som kan vara mycket svårbehandlad om diagnostiken försenas. Den serologiska diagnostiken har blivit allt viktigare, när man kunnat särskilja olika kategorier av myositer på nytt sätt (9). Dessa har också betydelse för behandlingen, som kräver olika intensitet, och för monitoreringen av ILD och cancerrisk även inom gruppen för olika dermatomyositer, beroende på subtypen, det vill säga förekomsten av särskilda antikroppar (anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF1 och anti-NXP-2). Det tidigare begreppet polymyosit har egentligen ingen plats längre och borde ersättas med en mera distinkt diagnos. En väsentlig del av myositspektrumet utgörs av så kallat overlapsyndrom, där myositen bara är en del av en mera omfattande systemisk autoimmun sjukdom.

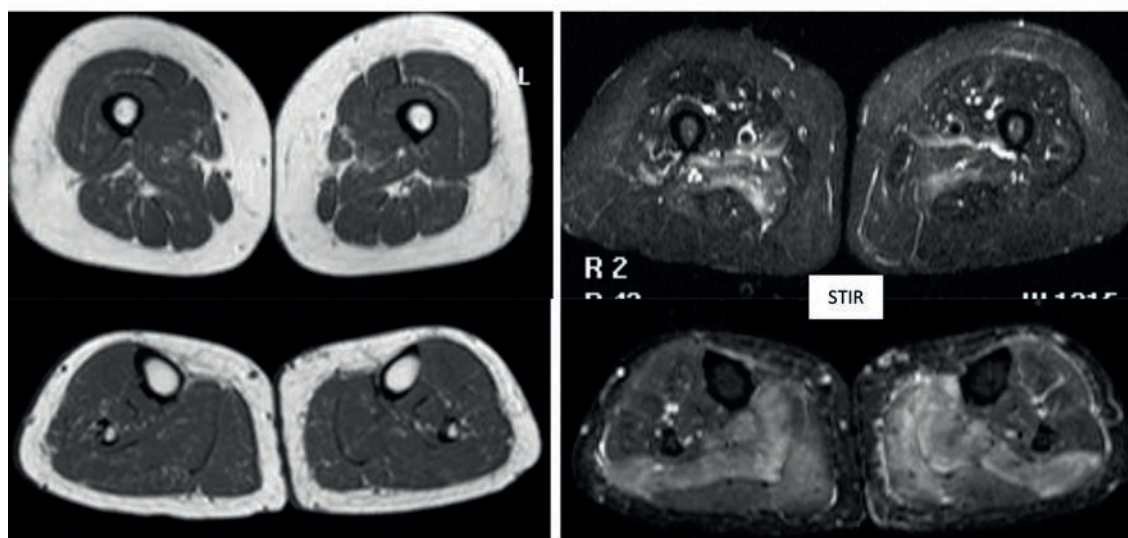
Inklusionskroppsmysositen hör till de vanligaste muskelsjukdomarna hos den äldre befolkningen men är trots intensiv forskning fortfarande oklar till sin etiologi. Inflammatoriska förändringar i muskelbiopsin är ett diagnostiskt kriterium vid sidan av rimmade vakuoler på grund av degenerativ obalans i

autofagiprocesserna, men sjukdomen reagerar inte på antiinflammatorisk behandling och de degenerativa processerna har en mycket framträdande roll. MUP44 (NT5c1A)-antikroppar är oftast positiva men de är inte helt specifika för diagnosen.

## Gendiagnostik

Gendiagnostiken startade för trettio år sedan och utfördes länge som specifika utredningar av enskilda mutationer eller gener, men de stora muskelgenerna var svåra, dyra och ibland som med titingenen omöjliga att sekvensera i enskilda patientfall. Massiv parallell sekvenseringsteknik förändrade möjligheterna radikalt för 6–7 år sedan, då hundratals gener eller hela exomet kunde sekvenseras i ett svep. Samtidigt har nya gener och genetiska sjukdomar identifierats i stort antal. För myopatiernas del har detta betytt att vi för närvarande känner till cirka 300 olika gener och dessa står för närmare 500 olika fenotyper (10).

I praktiken används för muskelsjukdomarna genpaneler, såsom genpanelen MYOcap vid Neuromuskulärt Centrum Tammerfors/Fimlab innehållande alla kända muskelsjukdomsgener (11). Alternativt kan exomsekvensering beställas med prioritet för kända sjukdomsgener, men fortfarande är exomsekvenseringen inte heltäckande för de stora muskelgenerna och täckningsdjupet per genområde är lägre, vilket gör identifikationen av exempelvis mutationer av typen copy number variation (CNV), såsom deletioner och duplikationer svåra eller omöjliga att upptäcka (12).



Figur 6.

Ett undantag från denna ”enkla” utväg att beställa genpanel- eller exomundersökning är ett flertal vanligare förekommande muskelsjukdomar:

- Dystrofinopatierna Duchenne och Becker utreds primärt bäst med så kallad MPLA-teknik för att upptäcka deletioner och duplikationer som utgör majoriteten av alla patogena mutationer.
- Dystrophia myotonica typ 1 och 2 beror på expansioner av ett trinukleotidblock (CTG)<sub>n</sub> i DMPK-genen vid DM1 eller tetranukleotidblock (CCTG)<sub>n</sub> CNB-genen vid DM2, och dessa kan inte identifieras med sekvenseringsteknik utan kräver specifik mutationsdetektion.
- Okulofaryngeal muskeldystrofi beror på en liknande expansion av en GCG-trinukleotid i PABPN1-genen.
- FSH-dystrofin beror på en restriktion av ett repeterat DNA-segment på kromosom 4q. Molekyldiagnostiken är komplicerad och görs inte ens i Finland.
- Mitokondriella myopatier som förorsakas av mutationer i MtDNA undersöks i första hand på basis av sjukdomstyp, exempelvis progressiv extern oftalmoplegi med PCR-undersökning av MtDNA, eller sekvensering vid ospecifik klinik, men klara fynd på muskelbiopsin som vid sjukdomen MELAS. Vid specifik misstanke, såsom symtom hos en patient med en släkting som redan gendiagnostiserats, kan man beställa specifik mutationsdiagnostik.

Trots denna enorma utveckling med nya möjligheter kvarstår faktum att nästan hälften av alla patienter förblir utan specifik gendiagnos. Dels förmår inte nuvarande bioinformatik ta fram alla relevanta avvikelser ens med en helgenomsekvensering, dels innehåller samtidigt genpaneler, exom eller genomresultat en mängd unika eller väldigt sällsynta varianter av oklar signifikans. Då behövs ofta tilläggsutredningar såsom variantsegregation i familjen, RNA-transkript och proteinstudier. Fastän alla avvikelser som leder till proteindefekter föreligger i hela RNA-transkriptomet är bioinformatiken än så länge för outvecklad för att reda ut allt (13).

## Behandling

Tidigare har behandlingsmöjligheterna för muskelsjukdomar varit starkt begränsade, då genetiska grundfel inte har varit möjliga att åtgärda och effektiv terapi i första hand har varit begränsad till de icke-genetiska myosi-

**Tabell 2.** Nya behandlingsmöjligheter vid muskeldystrofier.

<b>DM1</b>	
Modifikation genom splitsning	
Metformin	Fas 2
Antisense oligo	Fas 2
Annan mekanism	
Tideglusib	Fas 2
<b>DMD Duchenne</b>	
Genersättningsterapi	
AAVrh74	Fas 1
Modifikation genom splitsning	
Ataluren	Godkänd
Eteplirsen	Godkänd
Golodirsen	Godkänd
Arbekacin	Fas 2
Gentamycin	Fas 1
Minskning av inflammation	
Prednison	Godkänd
Vamorolon	Fas 3
Edasalonexent	Fas 3
<b>Limb-girdle-muskeldystrofi</b>	
Genersättningsterapi	
AAVrh7 beta-sarcoglycan	Fas 2
AAVrh74 alpha-sarcoglycan	Fas 2
AAV1 gamma-sarcoglycan	Fas 1
dubbel AAVrh74 dysferlin	Fas 1
<b>Kongenitala myopatier</b>	
Genersättningsterapi	
AAV8 Myotubulär myopati	Fas 2
Splitsning, modifikation	
DYN10 DN2-myopati	Fas 2
<b>Lamin A/C Laminopati</b>	
Splitsning, modifikation	
Exon skipping	Preklinisk
<b>Pompe</b>	
Genersättningsterapi	
AAV	Fas 1
Enzymsättningsterapi	
Lumizyme/Myozyme	Godkänd
Neo-GAA	Fas 2
ATB200	Fas 4
Annan mekanism	
Albuterol	Fas 1/2

---

terna. Men vi lever i intressanta tider med spirande försök och möjligheter att åtgärda även genetiska defekter.

Men behandlingsmöjligheterna ska inte ses som begränsade till kurativa terapier. Stora framsteg har gjorts med habiliterande insatser för att stödja och bevara muskelfunktioner trots progressiv förlust av muskelvävnad. Dessa insatser har varit mest effektiva gällande respiratorisk stödintervention, kardiologiska insatser inklusive transplantationsmöjlighet i speciella situationer, men även rörelsesupport av olika typer för att bevara funktionskapaciteter. Med dessa insatser har exempelvis livslängden för en man med Duchenne förlängts från tidigare 18–20 år till numera 40–55 år. I avsaknad av korrekt diagnos har muskeldystrofier som förorsakar arytmogen kardiopati såsom dystrophia myotonica både 1 och 2, laminopatier och desminopatier tidigare lett till för tidig död, som nu kan undvikas med korrekt monitorering och terapi.

Andra myopatier som man terapeutiskt åtminstone delvis kunnat lindra med substitutionsbaserad terapi eller annan farmakologi är metabola myopatier, bland andra Pompes sjukdom, multipel acyl-CoA dehydrogenasdefekt (MADD), mitokondriella myopatier, periodiska paralyser och svår myotoni.

Men direkt genmanipulativ terapi är på gång med Duchennes dystrofi som föregångare och med de första terapeutiska behandlingarna redan igångsatta. Hos de flesta andra dystrofierna är genbaserad teknik fortfarande i prövningsfasen (tabell 2), men utvecklingslinjen är klar och ger hopp för framtida generationer.

**Bjarne Udd**  
bjarne.udd@netikka.fi

Inga bindningar

## Summary

### ***What should the doctor know about muscle diseases and their therapeutic options?***

*The neuromuscular disorders consist of primary myopathies, secondary myopathies as caused by toxic or similar primary causes, myasthenic syndromes and neurogenic muscular atrophies. In this overview the current clinical aspects of the primary myopathies are detailed. Most myopathies are genetic diseases. The diagnostic possibilities have significantly expanded by the use of muscle MRI and the new developments in molecular genetics. These have also enabled the first therapeutic options for severe muscular dystrophies.*

## Referenser

1. Udd B. Lihastautipotilaita on Suomessa yli 10 000. Finl läkartidn 2007;62: 519-22.
2. Suominen T, Bachinski L, Auvinen S, Hackman P, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: Higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. EJHG 2011;19:776-82.
3. Raheem O, Penttilä S, Suominen T, Kaakinen M, et al. New immunohistochemical method for improved myotonia and chloride channel mutation diagnostics. Neurology 2012;79:2194-200.
4. Palmio J, Sandell S, Hanna M, Männikkö R, et al. Predominantly myalgic phenotype caused by the c.3466G>A p.A1156T mutation in SCN4A gene. Neurology 2017;88:1520-7.
5. Udd B. The constantly evolving spectrum of phenotypes in titinopathies - will it ever stop? Curr Opin Neurol 2020;33(5):604-10.
6. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, et al. Tibial muscular dystrophy (TMD) is a titinopathy – caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal muscle protein titin. Am J Hum Genet 2002;71:492-500.
7. Udd B, Stenzel W, Oldfors A, Olive M, et al. 1st ENMC European meeting: The EURO-NMD Pathology Working Group Recommended Standards for Muscle Pathology 7 December 2018, Amsterdam, the Netherlands. Neuromusc Disord 2019;29(6):483-5.
8. Warman Chardon J, Díaz-Manera J, Tasca G, Bönnemann CG, et al. RY; MYO-MRI Working Group. MYO-MRI diagnostic protocols in genetic myopathies. Neuromuscul Disord 2019;29(11):827-41.
9. Benveniste O, Goebel H, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies-An Expanded Definition. Front Neurol. 2019;10:554.
10. Benarrocha L, Bonne G, Rivier F, Hamrounc D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromusc Disord 2020;30:1008-48.
11. Evilä A, Arumilli M, Udd B, Hackman P. Targeted next-generation sequencing assay for detection of mutations in primary myopathies. Neuromusc Disord 2016;26(1):7-15.
12. Välipakka S, Savarese M, Sagath L, Arumilli M, et al. Improving Copy Number Variant Detection from Sequencing Data with a Combination of Programs and a Predictive Model. J Mol Diagn 2020;22(1):40-9.
13. Savarese M, Välipakka S, Johari M, Hackman P, Udd B. Is gene-size an issue for the diagnosis of skeletal muscle disorders? J Neuromuscul Dis 2020;7(3):203-16.

---

# Finländsk neuropatologi fram till 2020-talet

OLLI TYNNINEN, ANDERS PAETAU OCH LIISA MYLLYKANGAS

---

Neuropatologin, som kom till Finland redan i slutet av 1800-talet via professor Ernst Alexander Homén, har nu kommit fram till ett modernt medicinskt stadium. Hit hör, förutom gedigen kunskap i centrala nervsystemets anatomi och patologi, en fördjupning av sjukdomsbilderna genom immunhistokemi, molekylärpatologi och molekylärgenetik. Det är en förutsättning för specificering av sjukdomarna, och kan ge en möjlighet att eftersträva individuellt inriktad terapi.

## Inledning

Den finländska neuropatologin (och neurologin) grundades av professor Ernst Alexander Homén (1851–1926) (1). Han hade en gedigen utbildning i klinisk neurovetenskap, bland annat genom internationell vidareutbildning hos Jean-Martin Charcot i Paris. Han skötte professuren i neuropatologi vid Helsingfors universitet 1886–1917. Det ingick även en klinisk avdelning, där patienterna följdes upp grundligt, med den neuropatologiska obduktionen som slutfas. Han hade en blomstrande forskningsgrupp. Något förkortat kan man säga att denna första våg av finländsk neuropatologi framträdde på nytt först via professor Matti Haltia vid Helsingfors universitet på 1970-talet, och strax därefter via professor Hannu Kalimo. Bägge var influerade av den finlandsbördiga professorn Patrick

Sourander vid Göteborgs universitet. Matti Haltia innehade den personliga professuren i neuropatologi vid Helsingfors universitet 1990–2003, och efterträddes av Hannu Kalimo 2004–2011. Vi skribenter representerar den nuvarande fasen av klinisk och vetenskaplig neuropatologi. Det är glädjande att neuropatologin, som är en universitetsanknuten grenspecialitet inom patologi, nu har 2–3 kvalificerade neuropatologer vid alla universitet och universitetssjukhus i Finland. Nu följer en kort beskrivning av den moderna (neuro)kirurgiska och obduktionsbaserade neuropatologin som den utvecklats fram till 2020-talet via modern immunhistokemi, molekylärpatologi och molekylärgenetik samt via ett brett kliniskt samarbete bestående av möten mellan ett flertal klinisk-neuropatologiska multidisciplinära team.

## Kirurgisk neuropatologi

Neuropatologerna vid universitetssjukhusen verkar i nära samarbete med kolleger från andra specialiteter (särskilt neurologer, neurokirurger, onkologer, endokrinologer, pediatriker och barnneurologer). Neuropatologen deltar veckovis i multiprofessionella möten (till exempel ett neuro-onkologiskt tumörråd) och i terminsvisa klinikmöten och står dagligen till förfogande för konsultationer i frågor som gäller diagnostiken av neurologiska patienter.

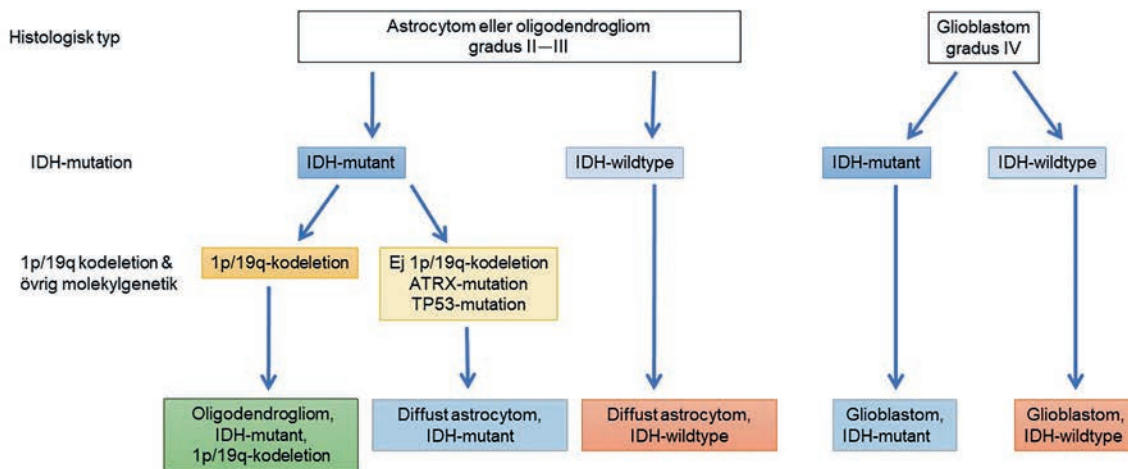
Största delen av verksamheten inom den kirurgiska neuropatologin går ut på diagnostik av tumörer i centrala nervsystemet och hypofysen. Diagnostiken av hjärntumörer har tagit ett stort kliv framåt under 2000-talet med en övergång från en klassificering baserad på enbart histologisk undersökning till en integrerad klassificering som kombinerar histo-

### SKRIBENTERNA

**Olli Tynninen**, MD, docent, avdelningsöverläkare (neuropatologi), avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

**Anders Paetau**, MKD, professor h.c., avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

**Liisa Myllykangas**, MD, docent, klinisk lärare, avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

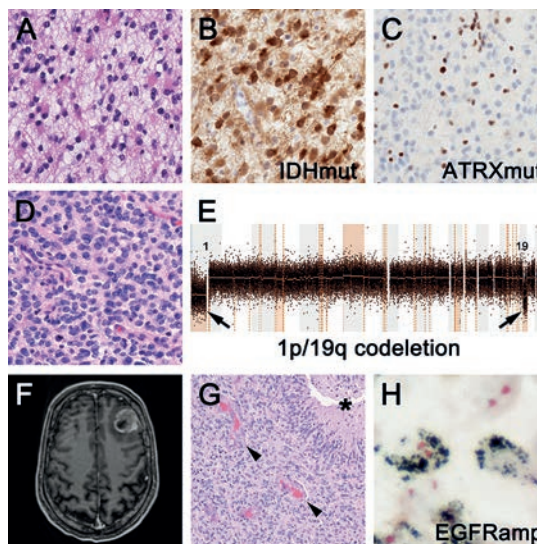


Figur 1. Diagnostisk algoritm för gliom

logiska och molekylärgenetiska förändringar. I WHO:s klassificering av tumörer i centrala nervsystemet introducerades specifika genförändringar första gången 2016 för att definiera vissa tumördiagnoser (2, 3). Tumörernas beteende och malignitetsgrad bedöms fortfarande också utgående från histologiska drag, där tumörerna indelas i grad I–IV.

Studier av molekylärgenetiska förändringar i tumörer, särskilt sedan 1990-talet, har lagt grunden för en reform av tumörklassificeringen. Utgående från ackumulerad information om mutationer i tumörgener, proteinuttryck och signalvägar har det varit möjligt att hitta prognostiskt signifikanta undergrupper av histologiska tumörtyper, och till och med helt nya tumörer. Utvecklingen av sekvenseringsmetoderna för DNA (NGS, next generation sequencing) under 2000-talet har gjort det möjligt att samtidigt studera flera genmutationer och rekombinationer av gener snabbt och kostnadseffektivt med så kallad panelsekvensering (4).

Vid diagnostik av gliom, som är de vanligaste primära hjärntumörerna, är det nödvändigt att undersöka molekylära förändringar. Diffusa gliom indelas i IDH-muterade tumörer med mer gynnsam prognos och IDH-icke-muterade (IDH-wildtype) tumörer (figur 1). Hos vuxna är den mest maligna och vanligaste primära hjärntumören glioblastom, IDH-wildtype, grad IV. De vanligaste molekylärgenetiska förändringarna som används vid diagnostik av glioblastom är amplifiering av EGFR-genen, mutation i TERT-genens promotorregion och samtidig amplifiering av kromosom 7 och deletion av kromosom 10 (+7/-10) (figur 2).



Figur 2. Exempel på molekylärdiagnostik av gliom. A–C) Diffust astrocytom, IDH-mutant, WHO grad II. B) Immunhistokemisk färgning visar mutationen IDH1 R132H i tumörcellerna. C) ATRX-mutation, avsaknad av proteinexpression i tumörens cellkärnor. D–E) Anaplastiskt oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q-kodeleterad, WHO grad III. I tumören konstaterades mutationen IDH2 R172W med NGS-panelsekvensering. E) Vid profilering av antalet DNA-kopior ses minskat antal kopior i kromosomarmarna 1p och 19q (1p/19q-kodeletion). F–H) Glioblastom, IDH-wildtype, WHO grad IV. F) På MRI-bilden ses en tumör som accentueras i kanterna av frontalloben med nekros i de centrala delarna. G) Histologi av glioblastom med blodkärlsproliferation (pilar) och nekros med palsadkanter (\*). H) Amplifiering av genen EGFR *in situ* vid hybridiseringsundersökning. I tumörcellkärnorna finns tiotala signaler av den amplifierade genen EGFR (svart) och två signaler av kromosom 7 (rött).

---

Astrocytom och oligodendrogliom hör till de IDH-muterade tumörerna. För diagnosen oligodendrogliom krävs förutom IDH-mutation också påvisande av deletion av kromosomarmarna 1p och 19q (1p/19q-kodeletion, figur 2). Oligodendrogliomen har den mest gynnsamma prognosen av de diffusa gliomen och de klassificeras i grad II–III. Andra IDH-muterade tumörer klassificeras som astrocytom (grad II–IV) och visar ofta mutationer i generna ATRX och TP53.

Mutationer i histon-H3-generna ses i gliom som förekommer i mittlinjen. De bildar en sällsynt och biologiskt aggressiv grupp av tumörer (diffuse midline glioma, H3-mutant, grad IV). H3-muterade gliom upptäckts vanligtvis hos barn i hjärnstammen och mer sällan i ryggmärgen eller i basalganglierna (2).

Hjärntumörer hos barn skiljer sig från tumörer hos vuxna både molekylärt och till sitt kliniska beteende. Det vanligaste gliomet hos barn är benigt pilocytiskt astrocytom (gradus I), där BRAF-genen vanligtvis uppvisar mutationer (BRAF V600E) och rekombinationer (BRAF-KIAA1549-genfusion). IDH-mutationer är däremot sällsynta i gliom hos barn. Histologiskt är många barntumörer primitiva och dåligt differentierade, och tumör-genetik spelar en särskilt viktig roll för deras klassificering och diagnos. Medulloblastom, som är den vanligaste maligna hjärntumören hos barn, indelas i fyra undergrupper baserat på molekylära förändringar: WNT, SHH, grupp 3 och grupp 4. Vid molekylär diagnostik av medulloblastom används flera metoder såsom immunhistokemi, sekvenseringsmetoder, RNA-expressionsstudier och DNA-metyleringsstudier. Molekylär klassificering av medulloblastom gör den prognostiska riskklassificeringen av tumörerna noggrannare och skapar en grund för nya behandlingsstudier (2). Epigenetiska förändringar såsom DNA-metylering har blivit ett viktigt forskningsobjekt inom tumördiagnostiken. Genmetylering kan användas som prediktiva biomarkörer och som ett hjälpmedel vid tumörklassificering. MGMT är ett DNA-reparationsenzym vars promotormetylering används som prediktiv markör för glioblastom och som markör för att förutsäga läkemedelskänslighet. Metyleringsprofilering som mäter metylering i hela genomet kan användas som en metod för klassificering av hjärntumörer (5). Metoden grundar sig på egenskaper hos tumörstamceller och på förändringar i metyleringen av tumörcellernas genom som orsakas av genmutationer och genuttryck. Molekylärt

likartade tumörer påminner om varandra också med avseende på sin metyleringsprofil, och de kan hittas med algoritmer som använder maskininläring.

Trots framsteg inom tumörers molekylärgenetik har ett genombrott i målstyrd behandling av hjärntumörer låtit vänta på sig.

## Obduktionsbaserad neuropatologi

Även om obduktioner för många representerar en svunnen tid har obduktionsneuropatologins betydelse åtminstone inte minskat under de senaste decennierna. Faktum är att antalet neuropatologiska undersökningar, trots avancerad bilddiagnostik och andra diagnostiska metoder, har varit konstant eller rentav har ökat under de senaste årtiondena. Det hänger särskilt samman med den senaste tidens ökning av antalet neuropatologiska undersökningar av demenspatienter.

De enormt förbättrade behandlingsresultaten för hjärt-kärlsjukdomar och cancersjukdomar har lett till att allt fler finländare på 2020-talet uppnår mycket hög ålder. I åldersgruppen över 80 år är förekomsten av demenssjukdomar hög, upp till 30–40 procent. Alzheimers sjukdom och demens är redan nu den vanligaste dödsorsaken i denna åldersgrupp. För närvarande uppskattas att det finns nästan 200 000 personer med demens i Finland, och antalet beräknas öka klart under de närmaste decennierna. Den kliniska diagnostiken av neurodegenerativa sjukdomar är dock fortfarande en utmaning. En säker diagnos av demenssjukdomar kan oftast endast ställas vid neuropatologisk undersökning post mortem (6). Nu in på 2020-talet har finländarna betydligt större kunskaper om (demens) sjukdomar, bland annat tack vare internet. I dag är det vanligt att den avlidnas anhöriga begär en neuropatologisk undersökning för att få sin släktings demenssjukdom utredd så exakt som möjligt.

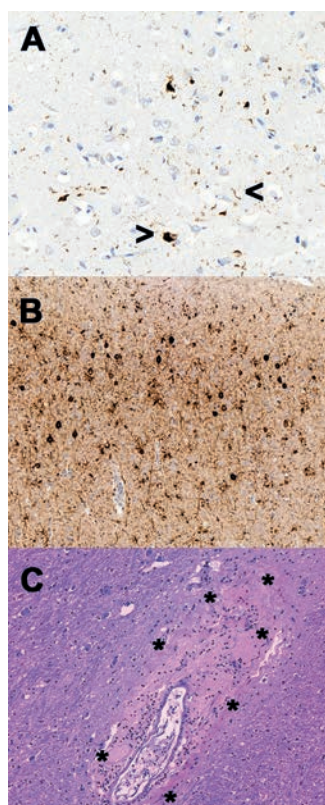
Studier baserade på omfattande neuropatologiskt material de senaste åren har avslöjat att spektret av demenssjukdomar är mycket bredare än vad som tidigare antagits (6). Klassiska demenssjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom och lewykroppssjukdom, kan vid noggrannare undersökning delas in i undertyper baserade på distribution eller typ av vävnadsförändringar (7, 8). Helt nya typer av vanliga demenssjukdomar har också upptäckts, exempelvis limbisk TDP43-encefalopati, som har en förekomst på mer än 20 procent i åldersgruppen 80 år och som

därmed hör till de tre vanligaste hjärnsjukdomarna i denna åldersgrupp (9, figur 3A). Det är troligt att olika sjukdomsentiteter, och kanske också undertyperna av de klassiska hjärnsjukdomarna, skiljer sig från varandra vad beträffar patogenesen och eventuellt kommer att kräva helt olika typer av terapeutiska och förebyggande åtgärder i framtiden. Även om dessa nya sjukdomar drabbar miljontals människor världen över, är forskningen kring dem fortfarande i sin linda. Den information som samlas in från neuropatologiska undersökningar kommer att spela en nyckelroll för att bestämma bland annat sjukdomarnas specifika kliniska egenskaper, avbildningsresultat, biomarkörer och genetik.

Vid neuropatologiska undersökningar är det möjligt att på ett heltäckande sätt samla vävnadsprover för moderna undersökningar på gen- och proteinnivå. Det är av stor betydelse särskilt för diagnostiken av ärftliga neurologiska sjukdomar (figur 3B). Genomfattande sekvensering och arraystudier kan nu utföras mycket kostnadseffektivt och snabbt på DNA isolerat från vävnader som tagits tillvara vid obduktioner. Identifiering av genetiska defekter möjliggör genetisk rådgivning och i vissa fall prediktiv genetisk testning för hela släkten. Omfattande prover på färsk vävnad från obduktioner möjliggör också många vetenskapliga forskningsprojekt, där bland annat moderna metoder på RNA- och proteinnivå kan utnyttjas.

Å andra sidan spelar traditionell makroskopisk och mikroskopisk vävnadsanalys en nyckelroll i neuropatologisk diagnostik fortfarande på 2020-talet. Till exempel avslöjade tidiga obduktioner och också neuropatologiska undersökningar av covid-19-patienter den centrala roll som vaskulära förändringar (figur 3C) och störningar i koagulationssystemet spelar vid patogenesen av covid-19. Baserat på dessa fynd började patienter efter den första fasen av epidemin få antikoagulationsbehandling, vilket anses ha bidragit till klart lägre dödlighet under den andra vågen av covid-19. Neuropatologiska studier i hjärnan hos en del covid-19-patienter har visat förändringar i den vita substansen (10), vilket tyder på att avvikande immunologiska reaktioner är involverade i patogenesen hos åtminstone vissa patienter.

Till neuropatologin hör också ett rätt brett utbud av konsultationsaktiviteter. Neuropatologen ger patologer vid andra centralsjukhus konsultationshjälp vid problemfall. Också rättsläkare får konsultation i neuropatolo-



**Figur 3.** Exempel på den moderna neuropatologins möjligheter vid obduktionsdiagnos av hjärnsjukdomar. A) Vävnadsförändringar vid en ny vanlig demenssjukdom, limbisk TDP43-encefalopati, i ett hippocampusprov från en 83 år gammal kvinna. Sjukdomen är associerad med ackumulering av patologiskt TDP-43-protein i nervceller och deras utsprång, särskilt i de limbiska regionerna. (Immunhistokemisk färgning av TDP-43, 200 gångers förstoring, > visar intraneuronal TDP43-inklusion, < visar neurit). B) Vid neuropatologisk undersökning av en 60 år gammal kvinna med Parkinsons sjukdom sågs en onormalt omfattande och svår alfa-synukleinpatologi med histologiska drag av både lewykroppssjukdom och multisystematrofi. Hos patientens 70 år gamla syster observerades en liknande hjärnpatologi (immunhistokemisk alfa-synukleinfärgning, 100 gångers förstoring). I DNA isolerat från levervävnad som togs tillvara vid obduktion identifierades en tidigare orapporterad alfa-synukleinmutation, A53E, i en genpanelstudie (11). Denna mutation har sedan dess identifierats hos sammanlagt tre finländska familjer, och samma mutation (med annan haplotypbakgrund) har senare också rapporterats hos en kanadensisk familj. C) Neuropatologiska studier på covid-19-patienter har visat bland annat petekial blödning, lindrig vaskulit och hypoxisk-ischemisk skada som tyder på försämrad mikrocirkulation. Figuren visar perivaskulär blödning, men nästan ingen inflammation, i hjärnparenkymet i basalganglierna hos en 38-årig patient som dog av covid-19 (hematoxylin-eosinfärgning, 100 gångers förstoring, blödningsområdet avgränsas av stjärnor, (10).

---

giska frågor vid rättsmedicinsk undersökning av dödsorsaken, och neuropatologen ansvarar för undersökning av centrala nervsystemet, exempelvis vid diagnos av trauma.

### Slutord

Genom exemplen på modern finländsk neuropatologi nu på 2020-talet kan vi se att neuropatologin följer de nya strömningar som gäller alla medicinska specialiteter. Neuropatologin blir dock extra krävande på grund av det centrala nervsystemets komplexa struktur och funktion och pletora av sjukdomsbilder. Ett intensivt forskningsarbete kan dock även ha socioekonomisk relevans bland annat med tanke på hur stor belastning demenssjukdomarna är i dagens värld, där vi lever allt längre.

**Olli Tynninén**

[olli.tynninén@helsinki.fi](mailto:olli.tynninén@helsinki.fi)

**Anders Paetau**

[anders.paetau@helsinki.fi](mailto:anders.paetau@helsinki.fi)

**Liisa Myllykangas**

[liisa.myllykangas@helsinki.fi](mailto:liisa.myllykangas@helsinki.fi)

*Inga bindningar*

### Summary

#### ***Finnish neuropathology brought to the 2020ies***

*Finnish neuropathology, an official university-based subspecialty of pathology, follows modern trends: On a solid basis of knowledge of the anatomy and traditional pathology of the central nervous system, neuropathology has now entered a new phase, including immunohistochemistry, molecular pathology and molecular genetics, and active networking with basic and clinical neurosciences.*

### Referenser

1. Haltia M, Ernst Alexander Homén – Banbrytare för neuropatologisk forskning och klinisk neurologi i vårt land. Fin Läkaresällsk Handl 2018;178:63-5.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. red. World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system (Revised 4th edition). Lyon: IARC 2016.
3. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. Brain Pathol 2019;29:469-72.
4. Tynninén O, Haapasalo O, Kytölä S, Paetau A. Pahanlaatuisuusaste ei yksin riitä – molekyyliutkimukset tarkentavat gliomien diagnostiikkaa. Duodecim 2020;136:1202-8.
5. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018;555:469-74.
6. Myllykangas L. Yleisten aivorapneumasairauksien laajeneva kirjo. Duodecim 2021 (i tryck).
7. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol 2011;10:785-96.
8. Raunio A, Kaivola K, Tuimala J, Kero M, Oinas M, Polvikoski T, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Lewy-related pathology exhibits two anatomically and genetically distinct progression patterns: a population-based study of Finns aged 85. Acta Neuropathol 2019;138:771-82.
9. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain 2019;142:1503-27.
10. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynninén O, Paetau A, Andersson N, Sajantila A, Vapalahti O, Carpén O, Kekäläinen E, Kantele A, Myllykangas L. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. Brain Pathol 2020 30(6):1012-6.
11. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, Raunio A, Kaakkola S, Lyytinen J, Tienari PJ, Pöyhönen M, Paetau A. Novel  $\alpha$ -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. Neurobiology of Aging 2014;35:2180.e1-5.



---

# Artificiell intelligens för intensivvård av traumatiska hjärnskador

RAHUL RAJ OCH MIIKKA KORJA

---

Traumatisk hjärnskada är globalt sett en av de snabbast ökande och mest förödande sjukdomarna, speciellt i låg- och medelinkomstländer där incidensen av trafikolyckor är på uppgång. Trots flertalet storskaliga internationella randomiserade studier finns det ingen effektiv behandling av traumatiska hjärnskador. Intensivvården går ut på att förhindra progression av en sekundär hjärnskada genom att upprätthålla normal fysiologisk hemostas så långt det går utan att förvärra hjärnskadan. Det finns inget sätt att objektivt kvantifiera en sekundär hjärnskada eller dess effekt på patientens prognos. Som en följd av framsteg inom maskininlärning, förbättrad beräkningskapacitet hos datorer och stora internationella databaser är det möjligt att utveckla nya algoritmer som har potentialen att i framtiden kunna förbättra kvaliteten på intensivvården och utfallet för denna patientgrupp.

## Bakgrund

Traumatisk hjärnskada definieras som en störning i hjärnfunktionen eller en anatomisk hjärnskada som följd av en yttre kraft eller som båda dessa (3). I Finland vårdas upp till 6 000 personer varje år på sjukhus på grund av en traumatisk hjärnskada (jämför med att det årligen diagnostiseras cirka 5 000 fall av prostatacancer hos män och cirka 5 000 fall av bröstcancer hos kvinnor) och upp till 10 procent av dem vårdas på intensivvårdsavdelning (4, 5). Varje år dör omkring 1 000 personer som följd av traumatisk hjärnskada i Finland (4) (jämför med 900 döda i prostatacancer och 900 döda i bröstcancer per år). Det är häpnadsväckande siffror och traumatisk hjärnskada har därför kommit att kallas den tysta epidemin (6). Samtidigt får man inte glömma alla de som överlever hjärnskadan med livslånga funktionsnedsättningar och neurologiska symtom (2).

### SKRIBENTERNA

**Rahul Raj**, MD, docent i experimentell neurokirurgi, HUS Neurokirurgiska kliniken.

**Miikka Korja**, MD, docent i neurokirurgi, HUS Neurokirurgiska kliniken, och innovationsledare, HUS Innovationsenheten.

## Patienter med traumatisk hjärnskada: intensivvård och datainsamling

Trauma mot hjärnan får till stånd en rad patofysiologiska kaskader som kulminerar i cerebralt ödem, nedsatt perfusionstryck och blodflöde i hjärnan och ischemi (7). Själva traumat orsakar en så kallad primär hjärnskada, exempelvis ett växande akut subduralhematom. Genom akut neurokirurgi kan man stoppa blödningen och förhindra en eskalering av den primära hjärnskadan. Efter en primär hjärnskada uppkommer en så kallad sekundär hjärnskada (7). Precis som den primära hjärnskadan leder en obehandlad sekundär hjärnskada till hjärniskemi. Intensivvård av patienter med traumatisk hjärnskada går främst ut på att förhindra progression av sekundär hjärnskada genom att förhindra och behandla sekundära insulter. Exempel på insulter som kan förvärra en sekundär hjärnskada är epileptiska anfall, hyponatremi, hypertermi och koagulopati (8). Eftersom det i dagens läge inte finns någon markör för att objektivt mäta skadenivån i hjärnan eller effekten av de sekundära insulterna på hjärnan (jämför troponin vid akut hjärtinfarkt, kreatinin eller GFR vid njursvikt och CRP vid infektion), övervakas hjärnans tillstånd med en rad olika indirekta variabler, exempelvis intrakraniellt tryck (ICP), perfusionstryck i hjärnan (CPP, vilket är skillnaden mellan medelartärtrycket MAP och ICP) och partiellt syretryck i hjärnan (pbtO<sub>2</sub>) (9).

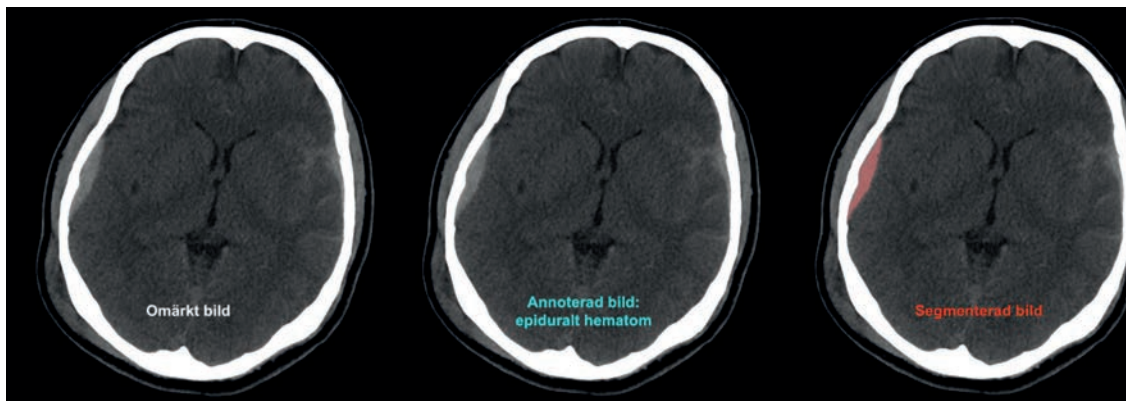
Mängden information som samlas in om en patient som behandlas för traumatisk hjärnskada på intensivvårdsavdelning är enorm och består av miljontals datapunkter (bara ICP samlas in med en frekvens på 9 Hz). Läkarna står då inför ett dilemma: Hur kan man ta all information i beaktande för att ge den enskilda patienten bästa möjliga vård? Dessutom är de flesta patientdatasystem som används uppbyggda för annat ändamål än vård av patienter, vilket gör det ännu svårare att hitta och beakta all relevant information. Utöver detta har människan en begränsad förmåga att behandla information och en för stor mängd tillgänglig information kan leda till informationsöverbelastning och oförmåga att finna kliniskt relevanta trender och fynd (10, 11). Det kan leda till varierande och suboptimala behandlingsbeslut.

Ju högre ICP är desto kortare tid krävs det för att permanent hjärnskada ska uppstå (12). Trots att monitorering och behandling av ICP är grunden för behandlingen har man inte kunnat relatera den direkta effekten av ICP till hjärnskadans svårighetsgrad eller patientutfall. Man använder arbiträra icke-personifierade ICP-gränser på 20–22 mmHg för att initiera ICP-behandling (13). Det är dock sannolikt att det finns individuella skillnader i ICP-tolerans. Dessutom innehåller ICP mycket mer information än bara tryckvärdet. Genom att kombinera ICP med MAP kan man mäta CPP och hjärnans vasculära autoreglering (t.ex. PRx, pressure reactivity index) (14). Bara dessa fyra variabler (ICP, MAP, CPP, PRx) ger 3,1 miljoner datapunkter per dag med en normal monitoreringsfrekvens på 9 Hz. Att beakta all information är kort sagt omöjligt för människohjärnan.

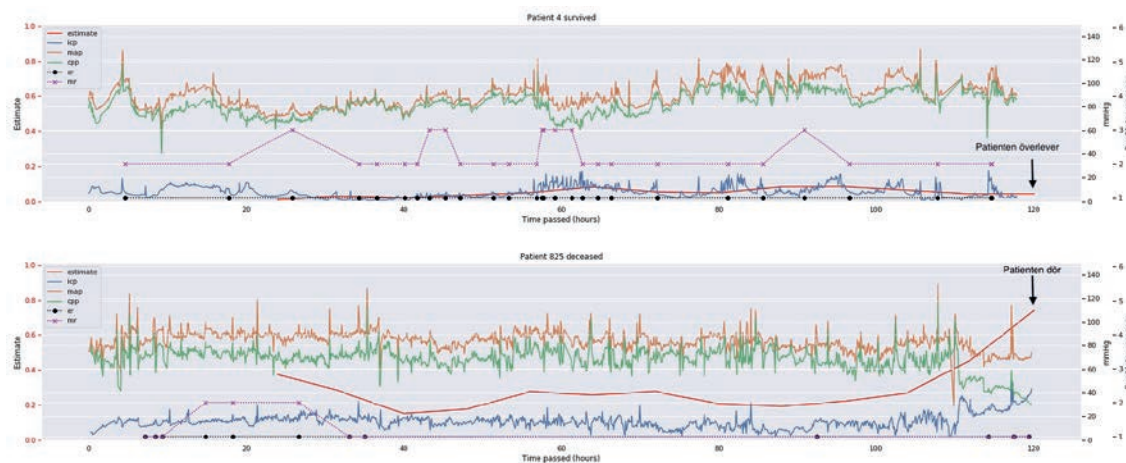
### Från heuristisk läkemedelskonst till medicin baserad på artificiell intelligens

Före den nuvarande perioden av evidensbaserad medicin var medicinen till stor del heuristisk och anekdotbaserad (15). Idag finns det förhoppningar om att vi kan övergå till en tredje medicinsk tidsperiod dominerad av stordata (*big data*) och artificiell intelligens. Artificiell intelligens (den korrekta termen som det refereras till här är maskininläring, en undergren av artificiell intelligens) har potentialen att behandla enorma datamängder, upptäcka komplexa icke-linjära samband och sammanfatta dessa på ett förståeligt sätt för klinikern. Maskininläring kan grovt

taget delas in i tre huvudtyper: övervakad maskininläring (*supervised*), oövervakad maskininläring (*unsupervised*) och förstärkt maskininläring (*reinforced*). I övervakad maskininläring ingår det att man anger utfallet (t.ex. död eller levande) och låter algoritmen hitta bästa sättet att komma fram till slutresultatet. I oövervakad maskininläring ingår det att man inte anger utfallet eller gruppen utan låter algoritmen själv klassificera data. I förstärkt maskininläring ingår det vidare att algoritmen får feedback från utfallet och ändrar sina prediktioner. Förenklat sagt behöver man för övervakad maskininläring input och output och för oövervakad maskininläring bara input (16). Till exempel vid maskininläring för att identifiera lesioner på datortomografibilder (DT) av skallen kan man segmentera, annotera eller inte alls märka bilderna (figur 1). Detsamma gäller maskininläring vid utveckling av intensivvårdsalgoritmer. Man kan uppge för algoritmen vilka patienter som dör och överlever (övervakad maskininläring) eller låta algoritmen själv utifrån mönster och skillnader dela in patienterna i två eller flera grupper (figur 2). Exempel på övervakade maskininlärningsalgoritmer inkluderar *logistisk regression (LogReg)*, *linjär regression (LinReg)*, *support vector machine (SVM)*, *random forest (RF)* och *neurala nätverk*. Flera studier har visat att de mer traditionella algoritmerna som LogReg, LinReg, SVM och RF presterar bättre än de mer komplexa neurala nätverken när man försöker utveckla algoritmer som förutspår kliniska utfall (t.ex. död efter traumatisk hjärnskada) (17, 18). Orsaken till detta är troligtvis att det krävs en enorm mängd data för att få ut den maximala potentialen av neurala nätverk (19). Det här kommer tydligt fram vid utveckling av bilddiagnostiska algoritmer där olika neurala nätverk (t.ex. U-Net (20)) är oslagbara, eftersom varje pixel (XY-koordinat) eller voxel (tredimensionell XYZ-koordinat) i varje skikt utgör en datapunkt (t.ex. DT-bilder av skallen består av upp till 100 skikt med upp till 512 x 512 pixlar per skikt, alltså cirka 26 miljoner pixlar per DT-bild). Viktigt att förstå är att det inte finns någon "bästa algoritm" utan valet av huvudtyp och algoritm baserar sig på underliggande data och utfall. En fördel med de icke-neurala nätverksalgoritmerna är att man kan identifiera de faktorer som bidrar till algoritmens slutresultat, medan innehållet vid neurala nätverk oftast är en så kallad svart låda (*black box*) (21). Oftast är det så att man testar ett flertal olika algoritmer för att sedan använda den som fungerar bäst. Det är inte



**Figur 1.** Exempel på omärkt bild (vänster), annoterad bild (mitten) och segmenterad bild (höger). Segmenterade och annoterade bilder är märkta och kan användas för övervakad maskininlärning. Icke märkta bilder används för övervakad maskininlärning.



**Figur 2.** Exempel på märkta intensivvårdsdata för två patienter med traumatisk hjärnskada som behandlades på intensivvårdsavdelning. Den övre bilden visar en patient som överlevde skadan och den undre bilden en patient som avled dag 5. Här används märkta data för att lära algoritmen känna igen variabler och deras egenskaper som leder till död och överlevnad.

alltid så enkelt att hitta fram till bästa lösning. Erfarenheten i vår forskningsgrupp har varit att det effektivaste sättet att uppnå resultat är att medicinskt utbildade personer som behärskar maskininlärning och kodning samarbetar med professionella dataexperter eller kodare. Viktigt att inse är också att maskininlärning inte är ett egenvärde i sig och att man oftast uppnår lika bra resultat med traditionella statistiska metoder (17, 18).

### Artificiell intelligens och situationen idag

Eftersom intensivvård är en dataintensiv gren, lämpar den sig väl som område för utveckling av maskininlärning. Fokus har hittills varit på att försöka utveckla modeller som kan i) förutspå dödlighet (22), ii) förutspå en specifik komplikation (t.ex. organsvikt) (23) och iii)

förutspå vårdtid (24). Förutom intensivvård är patologi (25), radiologi (26) och oftalmologi (27) medicinska områden där det pågår intensiv forskning inom maskininlärning.

Inom forskningen kring traumatiska hjärnskador har det tidigare utvecklats en modell som kan förutspå stegringar i ICP (28, 29) och hypotensiva episoder (30) före en händelse. Vår grupp var den första som utvecklade en dynamisk prognosmodell för patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning för traumatisk hjärnskada (31). Målet med studien var att påvisa ett starkt samband mellan ICP och patientutfall och att visa att det med hjälp av tidstrendsvariabler på ett dynamiskt sätt går att kvantifiera hjärnskadans svårighetsgrad genom att sätta den i relation till risk för 30-dagars dödlighet. Enkelt sagt visar algoritmen graden av hjärnskada och hur olika behandlingar och insulter påverkar risken att

---

dö inom 30 dagar. Algoritmen är i dagens läge fortfarande på *proof of concept*-nivå och den måste testas prospektivt för att dess kliniska värde ska kunna evalueras. I skrivande stund håller vi på att utveckla en robustare algoritm tillsammans med internationella samarbetspartner och databaser för att senare kunna testa den i kliniska situationer (32).

### Framtidsutsikter

De senaste åren har det skett stora framsteg inom maskininlärning och medicin. Det är till stor del en följd av datorernas ökade beräkningskapacitet och tillgången till data (speciellt online). Trots detta står maskininlärning (AI generellt) och medicin inför flera utmaningar. Trots ett flertal lovande retrospektiva studier med hoppingsvande resultat för maskininlärning inom intensivvård (23, 31, 33, 34), radiologi (35), patologi (25), oftalmologi (27) och dermatologi (36) har väldigt få av dessa algoritmer blivit prospektivt validerade för eller visats påverka patientutfall eller vårdkvalitet. För att få dagens evidensbaserade kliniker att lita på maskininlärningsalgoritmer är det sannolikt att det kommer att krävas ett flertal prospektiva studier för att påvisa algoritmernas kliniska värde. Detta är dock någonting som utan tvekan kommer att ske. Därför vill vi betona vikten av att läkare gör sig förtrogna med maskininlärningens grunder för att i framtiden kunna ta del av utvecklingen och framför allt för att förstå principerna bakom de algoritmer som i framtiden kommer att integreras i läkarens arbete. Det är av yttersta vikt att läkare är med och utvecklar nya kliniska applikationer och algoritmer. Om det arbetet överläts till ingenjörer och kodare finns det risk för att algoritmerna inte är optimerade med avseende på patienter eller läkare.

Till en början kommer algoritmernas främsta användningsområde vara att hjälpa kliniker att fatta beslut som baserar sig på en stor mängd högkvalitetsdata. Algoritmerna kommer alltså att fungera som ett hjälpmedel. Det kommer att minska skillnaderna i vårdkvalitet och patientutfall oberoende av vårdenhet och tid på dygnet (t.ex. patientutfall efter traumatisk hjärnskada varierar beroende på var patienten behandlas) (37).

Forskningssamhället står också inför nya utmaningar, som innebär att det kommer att vara av stor vikt att kombinera akademisk forskning och samarbete med företag. Att utveckla en algoritm som med 99 procents säkerhet förutspår dödlighet efter traumatisk

hjärnskada (eller vilken sjukdom som helst), men som bara finns på papper och på GitHub (<https://github.com/>) är i det närmaste meningslöst. En algoritm som med 80 procents säkerhet förutspår dödlighet för samma sjukdom, men som finns integrerad i monitorerna på intensivvårdsavdelningen har däremot potential för att revolutionera hela vården. Samarbete mellan kliniker, kodare, ingenjörer och företag är det som kommer att föra oss vidare in i nästa medicinska tidsperiod. Här har vi i Finland en ypperlig chans att vara med i den internationella spjutspetsen.

**Rahul Raj**  
[rahul.raj@hus.fi](mailto:rahul.raj@hus.fi)

**Miikka Korja**  
[miikka.korja@hus.fi](mailto:miikka.korja@hus.fi)

#### Bindningar:

*Rahul Raj har fått forskningsbidrag från Finska Läkaresällskapet, Medicinska Understödsföreningen Liv och Hälsa och Svenska Kulturfonden.*

### Referenser

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators SL, Theadom A, Ellenbogen RG, Bannick MS, Montjoy-Venning W et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018 Nov;0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497965>
2. AIR M, DK M, PD A, N A et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*. 2017;
3. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010 Nov;91(11):1637-40.
4. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Injury*. 2008 Mar;22(3):205-214.
5. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Hopu S et al. Traumatic brain injury patient volume and mortality in neurosurgical intensive care units: a Finnish nationwide study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation*. 2016;24(133).
6. Neurology TL. Traumatic brain injury: time to end the silence. *The Lancet Neurology*. 2010 Apr 1;9(4):331.
7. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet neurology*. 2008 Aug;7(8):728-741.
8. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2012;20(1):12.
9. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):919-929.
10. Wright MC, Dunbar S, Macpherson BC, Moretti EW et al. Toward Designing Information Display to Support Critical Care. A Qualitative Contextual Evaluation and Visioning Effort. *Appl Clin Inform*. 2016 Oct 5;7(4):912-929.
11. Fackler JC, Watts C, Grome A, Miller T, Crandall B, Pronovost P. Critical care physician cognitive task analysis: an exploratory study. *Crit Care*. 2009;13(2):R33.

12. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2015 Jun 1;41(6):1067–76.
13. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016 Sep;80(1):1.
14. Depreitere B, Citerio G, Smith M, Adelson PD et al. Cerebrovascular Autoregulation Monitoring in the Management of Adult Severe Traumatic Brain Injury: A Delphi Consensus of Clinicians. *Neurocrit Care* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Feb 14]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01185-x>
15. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992 Nov 4;268(17):2420–25.
16. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1920–30.
17. Gravestijn BY, Nieboer D, Ercole A, Lingsma HF et al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2020 Jun 1;122:95–107.
18. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2019 Jun 1;110:12–22.
19. van der Ploeg T, Austin PC, Steyerberg EW. Modern modelling techniques are data hungry: a simulation study for predicting dichotomous endpoints. *BMC Medical Research Methodology.* 2014 Dec 22;14(1):137.
20. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. arXiv:150504597 [cs] [Internet]. 2015 May 18 [cited 2020 Sep 2]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1505.04597>
21. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Feb 17];15(141). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938574/>
22. Holmgren G, Andersson P, Jakobsson A, Frigyesi A. Artificial neural networks improve and simplify intensive care mortality prognostication: a national cohort study of 217,289 first-time intensive care unit admissions. *J Intensive Care.* 2019;7:44.
23. Hyland SL, Faltys M, Hüser M, Lyu X et al. Early prediction of circulatory failure in the intensive care unit using machine learning. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):364–373.
24. Houthoofd R, Ruysinck J, van der Hertten J, Stijven S et al. Predictive modelling of survival and length of stay in critically ill patients using sequential organ failure scores. *Artif Intell Med.* 2015 Mar;63(3):191–207.
25. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):e253–261.
26. Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol.* 2018 Mar;15(3 Pt B):504–508.
27. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA.* 2016 Dec 13;316(22):2402–10.
28. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Van den Berghe G, Meyfroidt G. Novel methods to predict increased intracranial pressure during intensive care and long-term neurologic outcome after traumatic brain injury: development and validation in a multicenter dataset. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):554–564.
29. Bonds BW, Yang S, Hu PF, Kalpakis K et al. Predicting secondary insults after severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2015 Jul;79(1):85–90.
30. Donald R, Howells T, Piper I, Enblad P, Nilsson P, Chambers I, et al. Forewarning of hypotensive events using a Bayesian artificial neural network in neurocritical care. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* [Internet]. 2018 May; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799079> <http://link.springer.com/10.1007/s10877-018-0139-y>
31. Raj R, Luostarinen T, Pursiainen E, Posti JPet et al. Machine learning-based dynamic mortality prediction after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):1–13.
32. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Scientific Data.* 2018 Sep 11;5(1):180178.
33. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med.* 2018;24(11):1716–20.
34. Carra G, Güiza F, Depreitere B, Meyfroidt G et al. Prediction model for intracranial hypertension demonstrates robust performance during external validation on the CENTER-TBI dataset. *Intensive Care Med.* 2021 Jan 1;47(1):124–126.
35. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):89–94.
36. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017 Feb 2;542(7639):115–118.
37. Lingsma HF, Roozenbeek B, Li B, Lu J et al. Large between-center differences in outcome after moderate and severe traumatic brain injury in the international mission on prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury (IMPACT) study. *Neurosurgery.* 2011;68(3):601–607.

## Summary

### ***Artificial intelligence in the intensive care unit for patients with traumatic brain injury***

*Traumatic brain injury (TBI) is globally one of the leading causes of death and morbidity. There is no effective treatment for TBI. Intensive care of TBI aims to mitigate the progression of secondary brain injury by maintaining normal physiological hemostasis without causing additional insults to the brain. There is no objective way to quantify the severity of secondary brain injury and its effect of patient prognosis. As a consequence of recent technological progresses it is now possible to create new machine-learning based treatment and prognostic algorithms. Such algorithms have the potential to improve quality of intensive care and patient outcomes.*

# Kastes kamp för bättre strokevård resulterade i finländska toppresultat

Finlands strokevård är av världsklass och emeritusprofessor Markku Kaste kan ta åt sig en stor del av äran, för mot slutet av 1980-talet reagerade han mot att Hucs neurologiska klinik i stort sett bara tog hand om patienter med epilepsi, Parkinsons sjukdom och MS, medan akuten slussade dem med hjärnngenomblödningsstörningar till den internmedicinska kliniken.

– Det måste vi ändra på, tyckte jag.

Och ledde till att han drev igenom en studie där vårdresultaten jämfördes. Följden blev att en stroke-enhet grundades vid neurologiska kliniken. Det blev en vändpunkt.

När Kaste i dag ser tillbaka på de viktigaste etapperna i framgångshistorien pekar han på tre milstolpar. För det första att Helsingfors gick in för systematisk, akut strokevård mot slutet av 1980-talet och även började satsa på rehabilitering, att han småningom, som en av de allra första i världen, lyckades driva igenom att trombolys blev praxis vid hjärnfarkt och att den långvariga satsningen på prevention har gett resultat.

Att han själv i tiden blev läkare var däremot aldrig självklart. Han berättar gärna historien om hur han intervjuades i radion en dag när han lekte i parken vid Johanneskyrkan i Helsingfors i barndomen. Tillfrågad vad han skulle bli när han växt upp blev det snabba svaret "bankman som pappa". Ännu under beväringstiden tvekade han mellan en framtid som officer och läkare, för första försöket att komma in vid medicinska fakulteten hade strandat. Han hade haft kort matematik i gymnasiet, men stormläste för nästa inträdesförhör och det avgjorde saken.

Att han sedan valde neurologi kom sig av att han sommarjobbade med att framkalla röntgenbilder på Kvinnokliniken innan han ens var medicine kandidat. Där hade han en finlandssvensk arbetskamrat som tipsade om en entusiastisk docent på Tölö sjukhus, Henry Troupp – känd för att ivra för vetenskap.

– Jag knackade på hos Troupp och frågade om jag kunde bli medlem i hans arbetsgrupp. Svaret blev ja och han föreslog genomgång av patientjournaler, men jag förklarade att jag helst ville syssla med

experimentell forskning. Jag fick sedan undersöka hur högt hjärntryck påverkar blodcirkulationen i skallen på kaniner och samtidigt var jag assistentläkare på neurokirurgiska kliniken med Troupp som chef.

Där sköttes hjärnblödningar och subaraknoidala blödningar och Kaste trivdes med arbetet, men Troupp hade hett temperament. Det fick Kaste att söka jobb under professor Erkki Kivalo i stället.

– På den tiden slussades patienter med hjärnngenomblödningsstörningar till den internmedicinska kliniken, som främst var intresserad av hjärtinfarkter, diabetes och störningar i fettomsättningen, men inte av cirkulationsrubbingar i hjärnan, som hämtade pengar. Det är inte rätt, tänkte jag. Där finns inte intresse att utveckla vården.

## Impulser utifrån

Till saken hör att Kaste hade hållit ögonen på hur den här patientkategorin skötes på andra håll i världen. Han hade varit gästprofessor i neurologi vid University of Missouri-Columbia 1981–82 och under 1980-talet hade han besökt Stroke Units i Storbritannien och fått goda kontakter där. Det gav idén att bilda en egen stroke-enhet, och den blev sedan en avdelning vid neurologiska kliniken i Helsingfors.

– Jag lyckades övertyga min chef Erkki Kivalo och professorerna i inre medicin Esko Nikkilä, Pentti Halonen och Tatu Miettinen om vikten av att göra en randomiserad, kontrollerad studie, som sedan genomfördes 1987–1989. Patienter med slaganfall som kom till Mejlansakuten sändes sedan slumpvis antingen till någon av de internmedicinska klinikerna eller till neurologens stroke-enhet och

studien visade, att de som sköttes på neurologens stroke-enhet kunde åka hem i medeltal 17 dygn tidigare än kontrollgruppen. Vid ettårsuppföljningen bodde betydligt fler också hemma och klarade sig på egen hand.

Det fick Helsingfors stad att besluta att alla hjärncirkulationsstörningar skulle skötas på den neurologiska kliniken och nödvändiga operationer göras på Tölö sjukhus.

– Jag insåg att det skulle medföra kraftigt ökad patienttillströmning och fick löfte om en fjärde avdelning. På det sättet fick vårt jourområde tillgång till åtta läkartjänster, sjuksköterskor, neuropsykologer, tal- och fysioterapeuter.

Det möjliggjorde större helhetssyn i vården och egentligen blev lösningen väldigt bra för Helsingfors skattebetalare, säger Kaste, som senare analyserade kostnaderna för strokepatienter. År 2007 gick räkningen för den här kategorin lös på 11,3 miljoner euro, men samtidigt hade deras kronikervård blivit 14,4 miljoner billigare. Då räkningen för de ca 6000 akuta fallen av svår huvudvärk, epilepsi och stroke vid Mejlans akutvård uppgick till 3,2 miljoner och inbesparingen för vård av patienter med hjärnfarkt alltså var 3,1, så hade den effektivare akutvården i själva verket kostat bara 100 000 euro.

– Helsingfors fick den nya stroke-enheten till nästan oförändrat pris.

## Toppresultat

Ytterligare ett bevis för att Finland hittat rätt väg kom år 2013. Edward C. Jauch, som själv varit ordförande då den amerikanska vådrecommendationen för hjärnfarkt skrevs, jämförde i en artikel

i *Annals of Emergency Medicine* vårdresultaten i olika länder. Där konstaterade han, att om man granskar de vårdlinjer vid akut hjärncirkulationsstörning som verkligen fungerar, så måste man tyvärr gå utanför Förenta staterna, för världens bästa integrerade vårdlinje finns i Helsingfors.

Samma år jämförde den analytiska statistikplattformen Dr. Foster dödligheten bland patienter med hjärninfarkt på 40 topprankade sjukhus i världen och också i den studien stack Helsingfors ut med den lägsta dödligheten.

Men så hade Markku Kaste också länge gått i täten när det gällt att bana väg för nya, effektivare behandlingar. Han hade till exempel tidigt reagerat mot att trombolys användes för att lösa upp blodproppar vid hjärtinfarkt men inte tilläts vid hjärninfarkt, som på den tiden rentav var en kontraindikation för trombolys.

– Det kändes fel, för både hjärt- och hjärninfarkt beror ju på en tilltäppt artär och varför skulle trombolys inte fungera i hjärnan när den fungerar i hjärtat?

Kaste valde därför att starta ett forskningsprojekt för att få en ändring till stånd och blev i och med det först i Europa att sköta hjärninfarkt med trombolys.

Han visste ändå att det behövdes bredare underlag för att metoden skulle godkännas. Därför gjorde han först en liten undersökning tillsammans med Sverige, Norge och Danmark, vilket gav starka belägg för effekterna. Professor Werner Hacke i Heidelberg hade gjort en motsvarande studie i Tyskland, så Kaste tog sedan kontakt med Hacke, vilket blev upptakten till ett omfattande europeiskt samarbete, som resulterade i tre multinationella trombolysundersökningar i Europa under perioden 1992–2008.

– Jag var överläkare då och sade, att hamnar någon i fängelse, så är det jag, som gett order om trombolys fastän stroke fortfarande var kontraindikation för trombolys. Vi valde patienter för vår forskning bland akutfall. Självt skötte jag jourer under stora helger som jul- och midsommarafton och då protesterade ingen i arbetsgruppen mot veckoslutsjourer.

Alla i gruppen fick fortbildning och övade upp färdigheterna under handledning.

### Snabba ingrepp

Numera får 300–320 patienter årligen trombolys på Mejlansakuten. “Door-to-needle-time”, så länge det alltså tar från att ambulanspersonalen öppnar dörren till akuten tills behandlingen inleds, är i medeltal 17 minuter och enligt det eu-

ropeiska trombolysregistret är Mejlans neurologiska jourpoliklinik Europas effektivaste.

I USA rekommenderar American Heart Association att motsvarande tidsfönster är högst 60 minuter, med det när i stort sett bara vart tredje amerikanskt sjukhus upp till, påpekar Kaste. Och när inte bara europeiska utan också amerikanska och kanadensiska kliniker har auditerats så har Mejlans sjukhus fortfarande legat i topp.



Professor emeritus Markku Kaste.



## Mekanisk öppning

Nästa steg i utvecklingen var trombe-ktomi, alltså mekanisk öppning av stora, tilltäppta kärl.

– Det är möjligt om hjärnvävnaden vid rubbad blodcirkulation ännu inte skadats för mycket. Också det ingreppet börjar vanligen med trombolys. Därefter förs en kateter in i artären och proppen sugts ut.

Tillgång till magnetkameraundersökning har förbättrat resultaten ytterligare.

– Nu kan man tydligare se både hur stor infarkten och det skadade området runt om är och med magnettomografi är det möjligt att evaluera om cellerna fortfarande lever. Man behöver alltså inte längre enbart titta på klockan, utan med hjälp av modern neuroradiologi kan man se hur mycket vävnad som fortfarande kan räddas.

Först kunde tidsfönstret förlängas till 12 timmar och sedan till 24, främst i de fall då patienten hade fungerande kollaterala ådror från huvudets utsida till hjärncirkulationen. Nu avlägsnas i snitt 220–240 blodproppar i hjärnan årligen

i Helsingfors och den tid det tar från att ambulanspersonalen öppnar dörren till jourpolikliniken tills en neuroradiolog fört in en kateter i en stockad artär är i genomsnitt 62 minuter. Det kan ge personer, som tidigare antingen hade dött eller drabbats av en svår förlamning, stora möjligheter till normalt liv.

– Systemet ändrades också så, att ambulanspersonal redan på väg in med en trolig strokepatient meddelar om fallet och direkt vid ankomsten för patienten till skiktröntgen, CT, där trombolys sedan ges så snart bilden är klar. Det blev möjligt tack vare radiologiska klinikens beslut att flytta först CT och sedan magnetresonanstomografi MRI en våning upp, till samma plan som Mejlansakuten. På det sättet förloras ingen tid på att flytta patienter mellan våningarna.

## Rehabilitering direkt

En viktig roll i framgångskonceptet har rehabiliteringen spelat, för innan neurologiska kliniken tog hand om den slösades mycket tid på byråkrati. När en strokepatient förr överfördes

till hälsocentral krävdes det intyg från Folkpensionsanstalten för att påbörja den rehabilitering som FPA ersätter och innan papperskriget var undanstökat kunde det ha gått månader.

– Men på Dals sjukhus fanns det en fungerande rehabiliteringsavdelning och när den organisatoriskt underställdes neurologiska kliniken kunde strokepatienter flyttas dit direkt. Det gav två fördelar, dels gick ingen dyrbar tid förlorad, dels frigjordes platser för nya akutfall. Bakdörren slogs upp, som amerikanerna säger. Dessutom betjänade systemet också andra patienter med hjärnskador såsom hjärnblödningar eller tumörer.

## Hjälp på distans

När systemet var inkört blev nästa steg att via videolänk, Telestroke, assistera större centralsjukhus och universitetssjukhus utan egen neurologjour dygnet runt, så att också de kunde ge trombolys. Början gjordes år 2006.

– När ett sjukhus sedan behövde stöd ringde de oss. Vi öppnade videoförbindelse, såg patienten och kunde ge råd om nödvändiga åtgärder. På en annan monitor studerade vi samtidigt de CT-bilder som togs och kunde ge exakta instruktioner. På det sättet assisterade vi tretton sjukhus i landet. När fallen sedan evaluerades var vårdresultaten lika bra som hos oss i Mejlans.

Visst fanns det motstånd, medger Kaste, men han åkte flitigt omkring, ända upp till Kajana och Rovaniemi, för att presentera systemet.

– Jag sade att ni kommer inte ens i närheten av våra resultat på egen hand, utan neurologisk akutjour 24/7, men vår assistens kostar er ingenting och ni kommer att få beröm av patienter, som märker hur bra vård ni kan erbjuda dem.

## Byggede kontaktnät

Kaste rankas som en av de främsta i världen på sitt område.

Han har arbetat målmedvetet, inte bara med att förbättra strokevården utan också med att sprida kunskap och knyta kontakter. Tillsammans med professorn i inre medicin vid Umeå universitet, kardiologen Per Wester, startade han Nordic Stroke Society (NSS) och tillsammans med professor Werner Hacke initierade han nätverket



European Stroke Organisation (ESO). Kaste är även grundande medlem i World Stroke Organisation (WSO) som tillkom i samverkan med professorerna Geoffrey Donnan och Steven Davis i Melbourne och Takenori Yamaguchi i Tokyo.

För sitt arbete har han tilldelats flera stora priser. Mest uppskattat han American Heart Associations William Feinberg-pris, som han erhöll år 2010.

## Många har gått långt

Mejlans strokegrupp, som han startade och där han fortfarande är extern medlem, leds i dag av Daniel Strbian och flera medlemmar har gått långt, bl.a. Turgut Tatlisumak som efterträdde Kaste och ledde gruppen tills han blev professor i Göteborg. Ur samma grupp kommer också professorerna Matti Hillbom, Risto O. Roine, Timo Erkinjuntti, Perttu Lindsberg och Atte Meretoja. Dessutom har fler än tio medlemmar blivit docenter och Kastes Web of Science h-index är 91.

Han har förresten alltid gillat lärarrollen.

– Det var också mycket inspirerande att undervisa unga kandidater och assistentläkare som sög i sig kunskap. Entusiasmen smittade.

Och eftersom han varit öppen för nytänkande och reformerat värden på hemmaplan har han anlitats som granskare, referee, både när professorstjänster tillsatts – exempelvis i USA, Storbritannien och Frankrike – och i vetenskapliga stiftelser såsom Medical Research Council, The Wellcome Trust i Storbritannien, Brain Foundation Netherlands och Swiss National Science Foundation.

## Hopp om nya möjligheter

För hundra år sedan ledde blodpropp i hjärnan oftast till åratals på sjukhus – för dem som överlevde. År 2015 drabbades cirka 100 000 finländare av stroke och en stor del av dem fick behandling på stroke-enhet och kunde räddas, men fortfarande är mycket okänt om mekanismerna bakom insjuknandet. En rätt stor del av patienterna riskerar dessutom en ny stroke. Det gör att prevention är av största vikt för att minska skadorna.

– Men prevention för säkerhets skull upplevs ofta som tråkig, säger Kaste.

Många förstår nog vikten av att gå på gym, men slarvar med att ta mediciner mot högt kolesterol och blodtryck. Därför måste det satsas på ännu effektivare kolesterolmediciner och på blodtrycksläkemedel med mindre biverkningar, så att folk faktiskt tar dem, säger han. Och på en uppföljning som stöder patienterna i deras nya situation.

Än finns det inget test som entydigt pekar på vem som kommer att drabbas. Genetiska faktorer spelar in, men man vet inte om det är tiotals eller hundratal gener som har betydelse och hur de i så fall samverkar.

– Och så länge man inte säkert vem som har förhöjd risk är prevention det effektivaste sättet att minska skadorna.

Tills vidare saknas det också riktigt effektiva botemedel, men forskning pågår på många håll.

– En molekyl som skyddar vävnad vid stroke kunde vara en lösning, eftersom naturen själv småningom öppnar en tilltäppt artär. Problemet är att det tar alltför lång tid.

Om det fanns skyddsmolekyler som höll cellerna vid liv, till exempel genom att sänka ämnesomsättningen ett dygn eller två, då kunde permanenta skador undvikas, säger Kaste.

Själv har han deltagit i tiotals internationella multicenterundersökningar, där flera kandidatmolekyler har evaluerats, men tills vidare har försöken misslyckats. Däremot har man faktiskt kunnat minska operationstrauma vid subaraknoidal blödning, när patienter intuberats och fått läkemedel intravenöst vid operationsstarten.

Också Kastes egen forskningsgrupp har forskat i en molekyl som fungerade fint i råttförsök. Tyvärr slutade den tillverkas, när producenten uppgick i ett större företag, som ansåg den här utvägen för osäker och upphörde med forskningen.

– Men förr eller senare har vi något sådant. Det skulle förbättra värden avsevärt. Då kunde man injicera läkemedlet redan i ambulansen. En sådan neuroprotektiv molekyl skulle samtidigt innebära helt nya möjligheter i utvecklingsländer med primitiva förhållanden. Och om allt fungerade bra kunde det också få betydelse till exempel vid hjärnskador och hjärnblödningar.

En annan tänkbar väg är att utveckla molekyler, som fäster sig vid kolesterol-

plack i en artärvägg och därefter leder ut placken via levern.

– Sådana läkemedel kunde hejda artärväggarnas patologiska process redan innan hjärt- eller hjärninfarkt bildats.

## Följer råden

Själv lever Kaste som han lär.

– Jag och min fru försöker minska riskfaktorerna så gott vi kan, bland annat genom att använda lite salt, äta sallad till varje mål och varje vecka mycket fisk och grönsaker. Före pandemin gick vi på gym två gånger i veckan och till rutinerna hör också att ta rekommenderade 10 000 steg under två dagliga promenader. Dessutom tar vi en kolesterolmedicintablett per dag.

Kaste anser att så många som möjligt borde ta kolesterolmedicin under pågående pandemi.

– Tillsammans med kolleger har jag skrivit en vetenskaplig artikel, där vi visar att patienter med kolesterolmedicinering får en lindrigare form av covid-19 och i regel undgår organkollaps. Därför rekommenderar vi medicin både för friska personer och för dem som genomgår sjukdomen.

**Text: Mardy Lindqvist**

**Foto: Cata Portin**

## Vem och vad?

Markku Kaste, Vanda, född 23.9.1941 i Helsingfors

Familj: hustrun Tuula, två barn och tre barnbarn

Professor i neurologi vid Helsingfors universitet 1998–2006

Överläkare vid Hucs neurologiska klinik 1992–2006 och tidigare chef för klinikkens forskningsgrupp för hjärninfarkt.

Medlem i Duodecims redaktionskommitté 1984–2000 och ansvarig Europaredaktör för American Heart Associations Stroke-tidskrift 2000–2005, vilket gav stor insyn i pågående forskning som bonus.

Hobbyer: Sommarstället i Anttola, fysisk aktivitet och läsning – gärna historia och memoarer.

Motto: Man lämnar ingen i sticket, utan gör så gott man kan.

---

# Ny upplaga av Medicinsk terminologi

7:e upplagan

Författare: Bengt I Lindskog, Jörgen Malmquist

Förlag: Studentlitteratur, 2020

ISBN 978-91-44-12279-3

I fjol utkom sjunde upplagan av Medicinsk terminologi, den största medicinska ordboken på svenska. Finska Läkaresällskapets utländske ledamot Bengt I Lindskog övertog 1974 ansvaret för bokverket, vars första utgivningsår var 1926. Han har nu fått sällskap som medförfattare av Jörgen Malmquist, som tidigare redigerat boken Medicinska Ord tillsammans med Bengt Lundh.

Medicinsk terminologi, som sedan många år är det erkända standardverket på området, utgör med sina över 27 000 uppslagsord en imponerande sammanställning av svenska medicinska termer. Det är uttryckligen fråga om ett medicinskt lexikon med termer och begrepp i den medicinska vetenskapen och den kliniska handläggningen av sjukdomar och skador. Rent administrativa termer och begrepp inom hälso- och sjukvården har inte tagits med någon i större utsträckning.

Verket inleds med några enkla skriv-, stavnings- och uttalsregler och med en kort lektion i den latinska böjningen av substantiv och adjektiv. Den moderna svenska medicinska terminologin eftersträvar svensk stavning, vilket bland annat innebär att ch, ph och th i latinska ord blir k, f och t. *Hydrocephalus* blir hydrocefalus, *cholecystitis acuta* akut kolecystit och *polycythaemia vera* primär polycytemi.

Medicinsk terminologi är inte endast en ordbok. Facktermerna förklaras, deras ursprung belyses och författarna har bemödat sig om att ge användaren en uppfattning om i vilka sammanhang termerna brukas. De tydliga och klara definitionerna på medicinska facktermer har recensenten redan tidigare funnit synnerligen användbara, inte minst när begrepp ska förklaras för lekmän eller texter skrivas för en bredare allmänhet. Tack vare korta hänvisningar till männen

och kvinnorna bakom syndromen får verket också en person- och kulturhistorisk dimension.

Författarna ska ha en eloge för att de har bemödat sig om att bibehålla äldre, delvis utgångna, medicinska termer. Det rör sig bland annat om äldre sjukdomsbenämningar och kirurgiska instrument samt termer för mentala funktioner. Läsare av äldre medicinsk facklitteratur och den historiskt intresserade över huvud taget har stor behållning av detta.

Att författarna har följt sin tid framgår bland annat av notisen om covid-19. Virus SARS-CoV-2 beskrivs ingående och utvecklingen av pandemin i Sverige och globalt fram till bokens utgivningsdatum redovisas. En ny term som fått behörig uppmärksamhet är CRISPR, som står för *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*. Också den i molekylärgenetik, genterapi och modern cancerbehandling icke bevandrade kan alltså bilda sig en uppfattning om vad akronymen betecknar.

En annan förtjänst är att sällan använda termer, såsom namn på sällsynta genetiska sjukdomar och missbildningar också har fått en plats i boken. Ett område där en revidering av terminologin ändå hade varit önskvärd är vaskuliterna, där recensenten kommit att aktivt bevaka utvecklingen av nomenklaturen. De nya termerna *granulomatos med polyangit*, *eosinofil granulomatos med polyangit* och *IgA-vaskulit* har inte fått egna uppslagsord utan sjukdomsbeskrivningarna återfinns under de gamla namnen Wegeners sjukdom, Churg-Strauss syndrom och Schönlein-Henochs purpura (hos oss oftare Henoch-Schönleins purpura). Under uppslagsordet Churg-Strauss syndrom nämns visserligen också termen eosinofil granulomatos med polyangit. En annan term som förhoppningsvis

kommer att ingå som uppslagsord i nästa upplaga är *IgG4-relaterad sjukdom*, ett fibroinflammatoriskt tillstånd som beskrevs redan i början av 2000-talet.

De odontologiska termerna är rikt representerade, vilket noteras med tacksamhet både bland tandläkare och bland läkare. Vi får hoppas att detta också i vårt land kan bidra till att minska risken för en så kallad domänförlust.

Boken vänder sig till många användargrupper: läkare, övrig sjukvårdspersonal, forskare i biomedicin, medicine studerande, sjukvårdsstuderande, fysioterapeuter, ergoterapeuter, läkarsekreterare och flera andra. Inte minst inom den medicinska undervisningen fungerar Medicinsk terminologi som ett utomordentligt referensverk och en förträfflig kunskapskälla. Finländska läsare och författare har dessutom tillgång till verket Lääketieteen termit, som med sina uppslagsord på finska och deras motsvarigheter på svenska, engelska och latin kompletterar Medicinsk terminologi på ett utmärkt sätt.

Den nya bokens utformning följer de närmast föregående upplagornas upplägg. Formatet är detsamma och sidorna är indelade i tre spalter, vilket gör att boken trots det omfattande materialet är överskådlig och lättläst. Ett stort antal högklassiga illustrationer ingår. Det eleganta typografiska formatet bidrar till det attraktiva helhetsintrycket.

Lindskog och Malmquists Medicinsk terminologi är ett ovärderligt hjälpmedel för var och en som skriver medicinska texter på svenska. En framtida elektronisk version skulle förmodligen ytterligare öka användningen av verket, men visst är det trevligt att slå upp i en riktig bok!

**Tom Pettersson**



**Tea Kontio**

Helsingfors universitet  
Medicinska fakulteten  
Avdelningen för ortopedi och  
traumatologi

Disputation 4.9.2020  
Helsingfors universitet

Opponent: Mats Hagberg  
Göteborgs universitet, Sverige

Handledare: Svetlana Solovieva och  
Markku Heliövaara

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

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

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

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

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

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

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



**Sami Saku**

Helsingfors universitet  
Avdelningen för ortopedi och  
traumatologi

Disputation 25.9.2020  
Helsingfors universitet

Opponent: Søren Overgaard  
Södra Danmarks universitet,  
Danmark

Handledare: Rami Madanat och  
Tatu Mäkinen

## Avvikelser i vårdprocessen vid knä- och höftledsplastik

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

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

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

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

ett tillförlitligt sätt de patienter som behövde remitteras till jourmottagningen.

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

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

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



**Janne Purhonen**

Helsingfors universitet

Disputation 16.10.2020  
Helsingfors universitet

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

Handledare: Jukka Kallijärvi  
och Vineta Fellman

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

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

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

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

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

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

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

Delarbetena i avhandlingen:

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

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

---

## PRESENTATION AV PROFESSOR



**Malin Sund**  
Professor i kirurgi vid  
Helsingfors universitet

Malin Sund har utnämnts till professor i kirurgi vid Helsingfors universitet från och med 1 januari 2021. Professuren kombineras med en överläkartjänst i kirurgi. Hon kommer till Helsingfors universitet från Umeå Universitet i Sverige där hon varit verksam som professor i kirurgi sedan 2013. Malin Sund efterträder Caj Haglund på den svenskspråkiga professuren i kirurgi.

Sund är cancerforskare med fokus på translationella tumörbiologiska studier, kliniska och registerbaserade studier med fokus på bukspottkörtelcancer och bröstcancer. Inom det translationella området har hennes grupp studerat betydelsen av interaktionen mellan cancer-cellen och det omkringliggande tumörstromat samt utvärderat stromat som källa till nya prognostiska och prediktiva tumörmarkörer. Ett särskilt fokusområde har varit tidig detektion av bukspottkörtelcancer och i dessa studier har man utnyttjat unika blodprovssamlingar inom ramen för studien Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS) i Västerbotten, där man sedan mitten av 1980-talet har samlat in blodprov och hälsodata på hela populationen (för närvarande 135 000 unika individer). Dessa prover kan nyttjas i forskningen för att spåra sjukdomar flera år innan klinisk diagnos. Genom att kunna hitta bukspottkörtelcancer tidigare än vi gör idag kan man potentiellt öka överlevnaden, som inte förbättrats märkbart under de senaste decennierna trots framsteg vad gäller överlevnad för många andra solida tumörer. Delar av NSHDS ingår också i en av de största kohortstudierna i världen, EPIC (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition), och Malin Sund är PI för EPIC-Umeå. Inom bröstcancer har Sund deltagit som ledare för BCBase – en sammanlänk-

ning av kvalitetsregisterdata med andra hälsoregister och omfattande 67 000 kvinnor med bröstcancerdiagnos – och studerat långtidseffekterna av cancerbehandling.

Intresset för stromat och bindväv initerades redan under grundutbildningen vid Uleåborgs universitet, där Malin Sund tidigt påbörjade doktorandprojekt inom kollagenforskning med professor Taina Pihlajaniemi som handledare. Efter ML-examen 1998 samt disputation 2001 flyttade hon till Umeå och en forskar-AT-tjänst där. Under 2003–2005 jobbade Sund som postdoktoral forskare på Division for Matrix Biology vid Harvard Medical School i Boston, USA, under handledning av professor Raghu Kalluri. Redan under AT hade dock intresset för kirurgin och i synnerhet cancerkirurgi väckts. Efter tiden i Boston återvände hon till Umeå för en ST-utbildning i kirurgi och byggde där samtidigt upp sin forskargrupp och blev docent i experimentell kirurgi 2009. I samband med specialistexamen i kirurgi 2012 erhöll hon en klinisk cancerforskartjänst från Cancerfonden i Sverige. År 2013 utnämndes hon till professor i kirurgi och var då den första kvinnan som fått en universitetsprofessur inom kirurgi i Sverige.

Malin Sund har omfattande erfarenhet som redaktör för både kirurgiska tidskrifter (British Journal of Surgery och Scandinavian Journal of Surgery) och en lärobok i kirurgi. Hon har handlett sju doktorander till disputation och leder för närvarande fem doktorander. Sund har publicerat 175 originalarbeten och har ett H-index på 46.

Malin Sund ser framemot att återvända till Finland efter 20 år utanför landet och hoppas kunna värna det nordiska samarbetet inom forskning och kirurgi.

---

## FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS PRISER 2021



**Johan Eriksson**

J.W. Runebergs pris

### J.W. Runebergs pris

Finska Läkaresällskapet delar vartannat år ut **J.W. Runebergs pris** (en medalj och ett penningbelopp) för framgångsrik vetenskaplig verksamhet. Johan Wilhelm Runeberg, nationalskaldens tredje son, var inre medicinare, bedrev också kirurgisk verksamhet och verkade som professor i klinisk medicin vid Helsingfors universitet. Han donerade 1902 medel till priset som bär hans namn.

J.W. Runebergs pris 2021 tilldelades **professor Johan Eriksson** för hans ban-

brytande forskning om tidiga riskfaktors betydelse för senare ohälsa.

Johan Eriksson tog studenten i Kansas i USA 1976 och vid Lönnbeckska gymnasiet i Helsingfors 1978. Han blev medicine licentiat 1986 vid Helsingfors universitet och disputerade två år senare. Vidare är han specialist i både inre medicin och allmän medicin, och blev docent i experimentell endokrinologi vid Helsingfors universitet 1995. Johan Eriksson var chef för Enheten för diabetes och genetisk epidemiologi vid Folkhälsoinstitutet 2000–2006. Han utnämndes till professor i allmänmedicin vid Helsingfors universitet 2007, blev programchef vid Folkhälsans forskningsinstitut 2010 och visiting professor vid National University of Singapore 2018, där han nu är ordinarie professor samtidigt som han driver sitt forskningsprojekt i Helsingfors.

Genom att skapa en 10 års kohort från Helsingfors ("Helsinki Birth Cohort") med personer födda åren 1934–1944 och kombinera födelsedata med olika registerdata från barnåldern till pensionsåldern har Johan Erikssons grupp påvisat många viktiga tidiga riskfaktorer. Grup-

pen har kunnat bekräfta hypotesen att tillväxthämning under fostertiden och viktproblem under tidig barndom har betydelse för senare sjukdomar. Den har visat att icke-optimal tillväxt är associerad med ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar och diabetes typ 2 i vuxenålder. Den pågående forskningen med syfte att betrakta hälsa och hälsosamt åldrande ur ett livscykelperspektiv med moderna metoder avseende genetiska och miljörelaterade faktorer är unik och genomförbar i kohorten.

Professor Johan Eriksson är en internationellt högt ansedd vetenskapsman med ett omfattande internationellt nätverkssamarbete och han har publicerat över 700 vetenskapliga artiklar.

På grund av covid-19-pandemin ordnades årsmötet den 29 januari 2021 på distans via Zoom. Medaljen överlämnas till pristagaren vid ett senare tillfälle. Johan Eriksson höll sitt festtal under temat "Från postoperativa psykosor, insulinresistens och typ 2-diabetes till låg födelsevikt och programmering av sjukdomar" på distans från Singapur.



**Markku Kauppi**

Otto Wegelius pris

### Otto Wegelius pris

Otto Wegelius fond instiftades till Otto Wegelius 65-årsdag 1985. Otto Wegelius var specialist i inre medicin och reumatologi. Han var en legendarisk professor i inre medicin vid IV medicinska kliniken vid Helsingfors universitet. Priset delas ut vart femte år till en förtjänt finländsk forskare inom reumatologi.

Otto Wegelius pris 2021 tilldelades **professor Markku Kauppi**. Markku Kauppi blev medicine licentiat vid Uleåborgs universitet 1983 och disputerade i reumatologi 1992 vid Tammerfors universitet. Under hela sin karriär har han varit fokuserad på reumatologi. Han var överläkare på Reumastiftelsens sjukhus i Heinola 2001–2010 och är sedan 2010

chef för reumatologiska enheten vid Päijänne-Tavastlands centralsjukhus i Lahtis. Han utnämndes till professor vid Tammerfors universitet 2014 och är sedan 2020 professor i reumatologi vid Helsingfors universitet.

Markku Kauppi har varit en av de bärande krafterna inom finländsk reumatologi under de senaste decennierna och hans vetenskapliga verksamhet har varit omfattande och mångsidig. Han är internationellt känd tack vare sin upptäckt av en radiologisk metod för att screena för och gradera vertikal dislokation i atlantoaxialleden vid reumatoid artrit, känd som Sakaguchi-Kauppi metod.

---

## FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS PRISER 2021



**Daniel Gordin**

Oy Medica Ab:s prisfond

### Oy Medica Ab:s prisfond

**Medicas pris** delas ut vart femte år till en ledamot av Sällskapet som belöning för arbeten, som under den gångna femårsperioden utförts inom områdena inre medicin, inremedicinsk pediatrik, fysiologi, medicinsk kemi eller farmakologi.

Sällskapet tilldelade docent **Daniel Gordin** Medicas pris 2021 inom inre medicin.

Daniel Gordin tog studenten 1999 och blev medicine licentiat vid Helsing-

fors universitet 2007. Redan följande år disputerade han. Han blev docent i experimentell inre medicin 2014 och är äldre forskare i diabetesgruppen Finn-Diane. Åren 2016–2018 var Daniel Gordin postdoktoral forskare i USA vid Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston. För tillfället har han ett fyraårigt anslag från Finlands Akademi för arbete som klinisk forskare. Han har ett internationellt nätverk och är en mycket aktiv klinisk forskare.



**Sara Storvall**

Ulf Göran Ahlfors pris

### Ulf Göran Ahlfors pris

**Ulf Göran Ahlfors prisfond** tillkom 2002. Ur den delas årligen ett sporrande och uppmuntrande premiärpris ut till en ung forskare för den första vetenskapliga publikationen.

Medicine licentiat **Sara Storvall** fick 2021 års pris för följande artikel (handledare Camilla Schalin-Jäntti):

**Storvall S**, Ryhänen E, Heiskanen I, Vesterinen T, Bensch FV, Schildt J, Kytölä S, Karhu A, Arola J, Schalin-Jäntti C. MGMT Promoter Methylation and Parathyroid Carcinoma. *Journal of the Endocrine Society* 2019 Jul 23;3(11):2114-2122. doi: 10.1210/je.2019-00175.



**Karin Stenius-Söderlund**

Kaj Tallroths pris

### Kaj Tallroths pris

**Kaj Tallroths fond** tillkom 1989. Ur den delas vart tredje år ett intressepris som belöning och uppmuntran åt en yngre ledamot som visat intresse för Sällskapets verksamhet och aktivt deltagit i densamma.

Medicine licentiat **Karin Stenius-Söderlund** tilldelades priset 2021.





**Jonna Eklund**

Helsingfors universitet  
Handledare: Hanna Nohynek och  
Jonas Sivelä

### **Attityder till vaccination bland hälsovårdspersonal i Jakobstadsregionen – en kvalitativ studie**

Jakobstadsregionen är ett område som har haft lägre vaccinationstäckning för flera vaccin än resten av Finland. Även bland hälsovårdspersonal har vaccinationstäckningen för exempelvis influensavaccinet historiskt sett varit låg. I denna studie undersöktes hälsovårdspersonalens uppfattningar om vaccination samt vilka faktorer som påverkar dessa uppfattningar. Materialet samlades in under sommaren 2017 och bestod av sammanlagt 26 intervjuer med hälsovårdspersonal anställda av social- och hälsovårdsverket i Jakobstad. Deltagarna jobbade som närvårdare, sjukskötare, barnmorskor, hälsovårdare och läkare. Temat för intervjuerna var vaccinationsattityder, och de flesta intervjuer var semistrukturerade. Även tre fokusgruppsintervjuer utfördes. Materialet analyserades med kvalitativ innehållsanalys.

Studien visar att hälsovårdspersonalens uppfattningar om vaccination är mycket varierande. Grundinställningen till vaccination är ändå positiv hos majoriteten av informanterna i denna studie. Vaccin anses höra till ett grundskydd och vara en viktig del av hälsopreventionen. De flesta vaccinerar sig själva och sina barn enligt vaccinationsprogrammet i Finland. Många informanter litar på myndigheter och forskningsresultat

angående vaccin samt anser att vaccinationsprogrammet är viktigt.

Det finns ändå informanter som är tveksamma till vissa vaccin. Vilka vaccin som benämns som onödiga eller osäkra varierar mellan informanterna. Exempelvis är vaccin mot vattkoppor, rotavirus, mässling, pneumokock och influensa onödiga enligt några informanter. Orsaker till att hälsovårdspersonal valt bort enstaka vaccin för sig själva eller sina barn är bland annat att man föredrar naturlig immunitet för en viss sjukdom, att man fått en biverkning eller har en annan negativ erfarenhet av vaccinering och attityden ”man kan eller ska inte vaccinera sig mot allt utan måste vara sjuk emellanåt”. Dessutom har oro kring vaccins säkerhet ökat efter händelserna kring svininfluensan 2009.

Största delen av personalen motsätter sig även obligatorisk vaccinering med influensavaccinet, men den största orsaken till motståndet är tvånget och inte vaccinet i sig. Denna studie kan inte säga något om hur attityderna till influensavaccinet förändrats efter att 48 § i smittskyddslagen trädde i kraft 2018, eftersom intervjuerna gjordes redan sommaren 2017. Inte heller kan studien ge information om hur attityderna förändrats under den pågående covid19-pandemin. Denna studie rör endast hälsovårdspersonal, och djupare forskning kunde utföras om hurdana skillnader det finns mellan personalgrupper och om attityder till vaccination hos resten av befolkningen.



**Albert de la Chapelle**  
11.2.1933–10.12.2020

## Juha Kere

### Minnestal vid Finska Läkaresällskapets månadsmöte 18.2.2021

– Jag har kommit till slutet, hör jag Albert de la Chapelle säga den 28 november 2020 vid lunchbordet hemma på Bergmansgatan i Helsingfors. Vid bordet satt Albert, Anna-Elina Lehesjoki och jag.

– Det kan jag inte alls tro, konstaterar jag. – Du har samma skarpa blick i dina ögon som alltid.

En kort stunds tystnad följer. Jag fortsätter:

– Låt mig precisera: Du har samma skarpa – och varma – blick i dina ögon som alltid.

Albert tittar Anna-Elina och mig rakt i ögonen, med leende ögon, och säger sedan:

– Har jag varm blick? Njaa ... men det beror på vem jag tittar på.

Vårt korta samtal bekräftar utan minsta tvivel att han är helt sig själv. Snabb och skarp. Snäll i ord och gärningar mot sina vänner.

Släkten de la Chapelle har sitt ursprung i Frankrike. Som franska protestanter flydde en del av dess medlemmar i mitten av 1600-talet till Sverige. En gren flyttade vidare till Lindö gård i Tenala. Stafadern för den finska grenen hette Richard de la Chapelle, efter vem Richardsgatan i Helsingfors har fått sitt namn. Han blev sedermera senator och friherre, och även andra medlemmar i familjen nådde höga poster som tjänstemän. Albert de la Chapelles föräldrar var Stina (f. Serlachius) och René de la Chapelle.

Albert växte upp nära naturen och gillade jakt och fiske. Det kan vara en överraskning för några att han även hade ett stort intresse för botanik och trädgårdar. Han värdesatte alltid sitt modersmål. Han pratade därtill flytande franska, tyska och engelska – och perfekt finskt skriftspråk. Albert var alltid artig. Han var privat och höll gärna distans till okända men kände varmt för sina närmaste och sina vänner. Det kom av sig själv att respektera honom: en lång gentleman med rak rygg och smärt utseende.

Efter medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet blev han intresserad av könskromosomer och disputerade 1962 med Herman Hortling som handledare. Med de förbättrade cytogenetiska metoderna växte Alberts intresse för leukemier. Hans moderna cytogenetiska forskning var internationellt uppskattad till den grad att han 1974 som bara 41 år gammal blev utnämnd till professor i medicinsk genetik vid Helsingfors universitet.

Albert de la Chapelles forskningsverksamhet fortsatte och drog nytta av de nyaste molekylärgenetiska metoderna, exempelvis Southern blotting (publicerad av Edwin Southern 1975), genkartläggning och PCR (upptäckt av Kary Mullis 1983). Under åren 1985–1995 kunde han som akademiprofessor helt och hållet ägna sig åt forskningen. Gruppen växte med många nya doktorander som under Alberts ledning kartlade och klonade hälften av de cirka 30 generna som hör till det finska sjukdomsarvet.

Några lär ha upplevt honom som en svår person att komma nära – men hans många doktorander vid institutionen för medicinsk genetik upplevde honom

---

som nyfiken, inspirerande, kreativ och rättvis – en underbar handledare och en riktig vetenskapsman. Ingen av hans talrika elever kan glömma att han också var en lysande föreläsare.

Ärftlig cancer väckte och upprätthöll Alberts intresse, särskilt Lynchs syndrom, icke-polypös tarmcancer. I början av 1990-talet blev spåret hett och gruppen presenterade en ny cancermekanism och riskgenerna *MLH1* och *MSH2*. Redan före dessa upptäckter blev han hedrad för sina tidigare arbeten: han blev ledamot vid EMBO 1989, samma år fick han Anders Jahre-priset och 1990 mottog han Åyräpää-priset. Till ledamot i Kungliga Vetenskapsakademien blev han utnämnd år 1991 och till hedersledamot vid Finska Vetenskaps-Societeten samma år.

Albert blev medlem i Finska Läkaresällskapet som medicine studerande 1953 och deltog senare aktivt i dess verksamhet. Han var styrelseordförande 1985, vice ordförande 1986 och ordförande för pris- och stipendienämnden 1986–1991. Till hedersmedlem utnämndes han 1996.

Albert blev professor emeritus 1997 och samma år utnämndes han till akademiker samt till medlem av USA:s National Academy of Sciences. För att kunna fortsätta sin aktiva forskarkarriär flyttade han till Columbus, Ohio tillsammans med sin fru, professor Clara D. Bloomfield. Där initierade paret helt nya forskningsprogram. Vänner från Finland var alltid hjärtligt välkomna att vistas i deras stora hem i Columbus.

Även om vetenskap var Alberts livslånga intresse, var det inte det enda. Efter millenieskiftet kunde en del västnylänningar bevittna ett äldre par i bra

skick – Albert och Clara – cykla på en tandemcykel mellan somriga Kalby (som Albert kallade sitt sommarställe) och gamla stan i Ekenäs. Han var en ivrig samlare av antiksilver och modern konst.

En gång visade han mig en liten målning som han nyligen hade lyckats skaffa på auktion; han frågade vad jag tyckte om den. Verket visade sig vara en äkta Renoir. År 2017 grundade han Albert de la Chapelles konststiftelse, som siktar på att etablera ett nytt konstmuseum i Ekenäs. Planerna är avancerade för den nya byggnaden ”Kronan” och en utställning med en del av hans samling var öppen sommaren 2018.

Det aktiva livet tog en dramatisk vändning i februari 2020, när Clara blev dödligt skadad i en olyckshändelse hemma i Columbus. Sorgen var överväldigande. Efter Claras bortgång skrev Albert till mig: ”Tack för din vänskap och din hjälp i olika situationer. Hoppas att vi i den nya värld vi hamnat i skall kunna träffas en gång till.”

Albert reste mitt i covid-19-epidemin tillbaka till Helsingfors med Claras aska. Urnan lades ner i en av de la Chapelles familjegravar på Sandudd. Han önskade träffa Anna-Elina och mig för en lunch, vilket blev överenskommet till den 28 november. När det var dags att ta avsked efter många timmars varma och stundtals gripande diskussioner, kom vi överens om att träffas snarast igen, helst redan före jultiden.

Det blev aldrig av. Albert avled oväntat den 10 december 2020.

Låt mig till slut citera hans egna ord:

”Hoppas att vi i den nya värld vi hamnat i skall kunna träffas en gång till.”

**Juha Kere**

# Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2020

Given på Sällskapets årsmöte den 29 januari 2021 av sekreteraren Taisto Sarkola.

Finska Läkaresällskapets 185:e verksamhetsår har avslutats.

I slutet av 2020 var antalet medlemmar i Sällskapet sammanlagt 1189, varav 1147 ordinarie medlemmar, 17 finländska hedersmedlemmar, 13 finländska kallade medlemmar, 2 utländska hedersmedlemmar och 10 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2020 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Johan Edgren, Björn Eklund, Carl G. Gahmberg, Marianne Gripenberg-Gahmberg, Harald zur Hausen, Christer Holmberg, Krister Höckerstedt, Matti Klockars, Olof Lindfors, Jan Lindsten, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Ulf-Håkan Stenman, Kaj Tallroth, Matti J. Tikkanen och Peter Wahlberg.

Följande 41 medlemmar valdes in 2020: Maria Auron, Saga Byman, Wilhelm Backman, Sofia Borup, Christoffer Bäckman, Niklas Forsström, Sebastian Henriksson, Ilkka Helenius, Maria Jauhiainen, Jutta Kankaanpää, Elin Karlsson, Mirjam Kauppila, Jukka Kemppainen, Kaija-Leena Kolho, Vili Kostamo, Ida Kotisalmi, Nisse Kyrklund, Tuuli Lehti, Arttu Lehtiharju, Mogens Lindén, Axel Linnovaara, Tobias Olenius, Hely Ollila, Juhana Rautiola, Eva Saris, Ilkka Saarenpää, Mirjam Saarinen, Antti Sajantila, Matias Seppälä, Nicolas Sjöberg, Patrik Smidtslund, Lina Snickars, Sanna Suonsyrjä, Filip Söderlund, Heidi Tikkanen, Jacob Vikström, Lillemor Winqvist, Elina Wärnhjelm, Saskia Öhman, Richard Örn och Jenny Österlund.

Följande medlemmar avled under året: Sällskapets hedersmedlem Albert de la Chapelle, den utländska kallade medlemmen Clara D. Bloomfield samt ordinarie medlemmarna Christian Ehnholm, Erkki Hansson, Pekka Häyry, Elli Jansson, Johan Järnefelt, Ove Fredrik Lindroos, Camilla Mårtenson, Clas Nordman, Carl-Gustaf Standertskjöld-Nordenstam, Eivor Storgårds-Nyberg, Barbro Viljanen, Kristina Virkola, Eric Ivar Wallgren och Magnus Westerlund.

Styrelsen hade följande sammansättning: ordförande Per-Henrik Groop, vice ordförande Pertti Panula, sekreterare Taisto Sarkola, skattmästare Tom Böhling samt övriga medlemmar Clas-Göran af Björkesten, Monika Carpelan-Holmström, Lena Sjöberg och Karin Stenius-

Söderlund. Styrelsen sammanträdde tio gånger och i samband med ett av styrelsemötena hölls ett strategimöte. Thorax ordförande Richard Örn representerade Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden arbetade under ordförandeskap av Vineta Fellman med Ove Eriksson-Rosenberg, Patrik Finne, Ilmo Leivo, Nina Lindfors och Johan Lundin som medlemmar.

Revisorer för 2020 års verksamhet var Rabbe Nevalainen, CGR, och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar bestod av huvudredaktör Tom Pettersson samt redaktörerna David Gyllenberg, Minna Kylmälä, Nina Linder, Patrik Schroeder, Victoria Webster och Tom Wiklund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar utkom med tre nummer, ett temanummer om onkologi, ett om koagulationsmedicin och ett om den medicinska undervisningen.

Sällskapet representerades i ledningsgruppen för Läkardagarna 2020 av Taisto Sarkola och Lena Sjöberg. Ett samarbetsavtal mellan Duodecim, Läkarförbundet och Sällskapet gällande framtida Läkardagar (2022-) ingicks under hösten. Framöver ansvarar Läkarförbundet i sin helhet för att arrangera Läkardagarna. Sällskapet kommer att vara representerat i programkommittén med ansvar för planering av det svenska programmet.

I Vetenskapliga samfundens delegation representerades Sällskapet av Krister Höckerstedt.

Susanne Ekblom-Kullberg var Sällskapets kontaktperson i redaktionen för Duodecims "God medicinsk praxis". Översättningen av åtta patientversioner av God medicinsk praxis finansierades av Sällskapet 2020.

Marianne Gripenberg-Gahmberg var bibliotekarie tillsammans med kommittémedlemmen Gerd Haglund.

Programkommittén bestod av Sällskapets ordförande Per-Henrik Groop, vice ordförande Pertti Panula, sekreterare Taisto Sarkola samt Daniel Gordin, Johan Hedström, Lena Sjöberg, Kethe Hermunen, Kaj Tallroth, Ulla Wiklund och Jacob Vikström (Thorax representant).

Klubbmästarens uppdrag sköttes av Karin Stenius-Söderlund.

Sällskapets kansli förestods av kansli-sekreterare Pamela Edgren.

På Sällskapets årsmöte den 31 januari 2020 delades diplom ut till de nya he-

dersmedlemmarna Björn Eklund och Ulf-Håkan Stenman och Svante Stenmans pris till Nils Bäck för hans långvariga arbete inom den svenska medicinska undervisningen vid Helsingfors universitet. Styrelsens pris för bästa föredrag av yngre medlem tilldelades Anna Svärd och styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska tillföll Emil Lindroos. Efter årsmötet avnjöt medlemmarna med respektive middag på Börsklubben.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd kom det in 133 ansökningar om forskningsstöd för 2020. Sammanlagt 1 833 375,00 euro betalades ut och fördelades på 114 stipendiemottagare.

Covid-19-pandemin som utbröt i vårt land i mars 2020 påverkade de praktiska arrangemangen vid Sällskapets sammankomster och möten. Under året samlades Sällskapet till åtta månadsmöten, varav fyra under våren och fyra under hösten. Styrelsen övergick från och med mars månad till möten på distans. Månadsmötena inplanerade till mars och april måste avbokas på grund av pandemin. Ett månadsmöte ordnades för första gången på distans i maj. Under hösten fortgick styrelse- och månadsmötesverksamheten som vanligt men ordnades i sin helhet på distans.

Under året stöddes Sällskapets verksamhetsfond genom inköp av 149 gratulations- och kondoleansadresser.

Vid de interna mötena hörde Sällskapets medlemmar tio vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var fyra medlemmar av Sällskapet och fyra inbjudna föredragshållare. Antalet deltagare var i medeltal 50 personer per möte. Efter mötet med Odontologiska Samfundet samlades man till gemensam supé.

På Läkardagarna i januari ordnades en svenskspråkig kandidatkurs under rubriken "Öron-näs- och halssjukdomar – vanligt och farligt" med Lena Hafrén som koordinatör.

Fortbildningskursen, den traditionella trädgårdsfesten och kräftskivan inhiberades på grund av covid-19-pandemin.

Under hösten ordnades klubbkväll som författarkväll med Merete Mazarella på distans.

Musikgrupperna fiveAlive och Notknackarna övade regelbundet i Sällskapets lokaler i början av året, eftersom de flesta deltagande personerna är medlemmar i Sällskapet.

**Taisto Sarkola**, sekreterare

---

# Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2020

All samhällelig verksamhet präglades 2020 av covid-19-pandemin, så även ekonomin. Oron på marknaderna var stor, och börskurserna har reagerat starkt med stora nedgångar, som sedan kompenserats av ännu större uppgångar. Även om de ekonomiska utsikterna fortfarande i slutet av året var synnerligen osäkra, steg Helsingforsbörsens Generalindex OMXH med cirka 10 procent under året. En förklarande orsak till detta är de massiva stimulansåtgärderna, både globalt och nationellt.

Läkarsällskapets ekonomi är i balans, även om budgeten för året inte till alla delar förverkligades. Noteras kan att Sällskapets utgifter sjönk då nästan inga resestipendier ansöktes och då många tillställningar annullerades och månadsmötena hölls på distans. De digitala mötena orsakade å andra sidan en del oförutsedda kostnader. Även intäkterna sjönk, närmast hyresintäkterna för både Villan och Annexet.

Sällskapets styrelse har under skattmästarens ledning utarbetat en placeringsplan. I dokumentet presenteras bland annat allmänna placeringsprinciper, där vi konstaterar att placeringshorisonten är lång och att Sällskapet inte idkar spekulativ kortfristig handel. Ur dokumentet framkommer även att Sällskapets placeringsverksamhet iakttar principer för ansvarsfullt placering, vilket utesluter direkta innehav i företag som verkar inom bland annat tobakshandel eller hasardspel. Sällskapet gör regelbundet en ESG-analys av hela placeringsportföljen. Analysen behandlas av Ekonomiska rådet, som bedömer om den bör leda till åtgärder.

Styrelsen för Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8 har bestått av ordförande Björn Eklund samt medlemmen Tom Böhling och Thorax representant Oscar Sanmark. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt två gånger. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från Altum Audit Ab. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Vederlaget för Villan och gårdskarlshuset har varit 18 €/m<sup>2</sup> och för Annexet 6,50 €/m<sup>2</sup>. Förutom normala underhåll gjordes en större reparation. Glastaket på annexet byttes ut och arbetet blev färdigt i september. Den totala kostnaden för detta blev cirka 115 000 €.

I det följande presenteras några av nyckeltalen över verksamheten 2020. Det bör noteras att dessa summor är preliminära och att det slutgiltiga bokslutet presenteras efter revision i normal ordning på månadsmötet i mars.

## SÄLLSKAPETS ORDINARIE VERKSAMHET

### Publikationsverksamhet

Under året utkom tre nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till 54 341 € (21 223 €). Intäkterna var 40 € (409 €).

### Administration

Kostnaderna för mötesverksamheten inklusive traktering samt styrelsen kostnader uppgick till 18 496 € (51 015 €). Lönekostnaderna (inklusive arvoden) var 78 581 € (82 055 €) och kanslikostnader inklusive bankkostnader 57 545 € (62 586 €).

### Intäkter

Medlemsavgifterna för 2020 var 65 € för medlemmar bosatta i Nyland, 50 € för övriga samt en frivillig avgift om 20 € för pensionärer. Medlemsavgifterna jämte bidragen från fonderna inklusive Janssons fond uppgick 159 106 €.

**RÄKENSKAPSÅRETS UNDERSKOTT/ÖVERSKOTT** -112 982 € (-92 943 €)

---

## FONDERNA

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Bank under överinseende av Ekonomiska rådet (ER). Rådet har bestått av de externa medlemmarna PM Kim Lindström, EM Peter Immonen och EM Dag Wallgren samt bankens representant VH, EM Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Caj Haglund, Björn Eklund och Tom Böhling (ordf.).

ER sammanträdde under året exceptionellt endast tre gånger. Under året har en del omplaceringar gjorts och i nuläget är den regionala aktiefördelningen: Finland 52 %, övriga Europa 32 %, Nordamerika 12 % och övriga regioner 4 %. Fondernas portfölj hade 31.12.2020 ett marknadsvärde på cirka 118 mn € (cirka 112 mn €).

### ***Intäkter från fondernas ordinarie verksamhet***

Intäkterna från placeringsverksamheten, som omfattar räntor, utdelning, försäljningsvinster av värdepapper, vinstandelar och kursvinster var sammanlagt 4 026 963 € (7 830 840 €).

### ***Utgifter för fondernas ordinarie verksamhet***

Stipendier och priser samt administration 1 885 412 € (1 833 374 €). Utgifter för placeringsverksamheten, som omfattar förvaltningskostnader, försäljningsförluster av värdepapper och kursförluster var sammanlagt 986 458 € (1 295 823 €).

**Fondernas resultat** var 1 279 716 € (4 701 643 €).

Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

Helsingfors den 29 januari 2021

**Tom Böhling**, skattmästare

# Bibliotekskommitténs berättelse för 2020

Bibliotekskommittén fick i början av året meddelande om att medicinalrådet Sakari Härös (1917–2012) digra bibliotek måste avvecklas och att vi var välkomna att komma och ”ta vad vi ville ha”. Biblioteket var sannerligen omfattande och vi åkte därifrån med fem pappådor fulla med framför allt avhandlingar från 1800-talet, som Sakari Härö låtit binda in. Dessa avhandlingar, 306 till antalet, har nu listats och placerats i biblioteket. Intressant lektyr!

För att få rum för avhandlingarna i biblioteket uppstod ett behov att ordna om i hyllorna med nyare litteratur. I samma veva flyttades rent medicinsk litteratur från kansliet till biblioteket. Detta ledde i sin tur till att material som närmast kan anses vara arkivmaterial flyttades till arkivskåpen i det så kallade röda rummet på andra våningen i Villan. Och eftersom detta rum på grund av coronapandemin var obebott under hösten, föll det sig

naturligt att gå igenom materialet på hyllorna och dokumentera det.

Under året donerade Henrik Riska till biblioteket ett inbundet album från 1906 med fotografier från Nummela sanatorium. Under sportlovet när kanslisekreteraren var ledig dök det också upp en ”donation” av en okänd person. Donationen bestod av böcker om läkare eller skrivna av läkare. Största delen av dessa såg vi oss tvungna att göra oss av med och resten placerades bland läkarmemoarerna, som finns i biblioteket på en egen hylla. Tyvärr kan biblioteket på grund av utrymmesbrist endast i undantagsfall ta emot nya böcker.

Bibliotekskommittén sammanträdde närmare 20 gånger under året.

Finska Läkaresällskapets Handlingar skickades 2020 till 15 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har vi fått tidskrifter, som i huvudsak förvaras i Campusbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors den 19 januari 2021

**Marianne Gripenberg-Gahmberg**  
bibliotekarie

**Gerd Haglund**

# FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS FORSKNINGSUNDERSTÖD 2021

## Forskare som ej doktorerat 24

182 750

### ML Adam Alexandersson 9 000

Virusinfektioner och immunologisk rekonstitution efter allogen stamcells-transplantation hos barn.

### ML Matias Autio 6 000

Den kliniska betydelsen av tumörcellernas mikroomgivning i diffust storcelligt B-cellslymfom

### ML Heidi Maria Avellan-Hietanen 6 000

Positiv övertrycks (PAP) vård för vuxna sömnapnépatienter, från PAP-initiation till uppföljning

Aktuella delarbetet: Problem med CPAP-vård hos över 70-åriga patienter

### ML Oscar Brück 9 000

Immunologiska fenotyper hos MDS-patienter

### ML Charlotta Gustafsson 4 000

Operationsmetoders inverkan på talet hos patienter med gompalt.

### ML Theresa Höglund 20 250

Skapande av modell och digital analys av handledens kinematik med 4-dimensionell konstråledatoromografi (CBCT)

### MK Rikhard Erik Mikael Ihamuotila 11 250

Mekanismerna bakom minskad dödlighet hos spädbarn med azitromycin massadministreringsprogram i låginkomstländer.

### ML Katarina Elisabeth Johansson 4 000

Bilddiagnostik i pankreastumörer och bilddiagnostikens betydelse i utvärdering av kirurgiska komplikationer efter pankreasoperationer

### ML Emma Kotisalmi 4 000

Resultat av vården av astma i Finland – biologiska läkemedel, det digitala vårdprogrammet och äldre astmatiker

### ML Linnea Kroneld 6 000

Sömn och PCOS - Obstruktiv sömnapné och polycystiskt ovarialsyndrom

### MK Helena Lapatto 5 100

NAD+ och sirtuinmetabolism vid obesitet: karakterisering av NAD+ och sirtuin metabolism i fettvävnad och i skelettmuskel i BMI-diskordanta monozygotiska tvillingar

### MK Harry Ljungqvist 5 100

Anestesi och intubation inom prehospital akutsjukvård

### ML Anna Nikula 4 000

Smärtlindrande och lugnande medicinering inför procedurer på barnakuten.

### MK Hely Ollila 5 100

Mikromiljön av mesoteliom i lungsäcken: nya prognostiska faktorer och läkemedelsmål

### ML Anna Pankakoski 6 000

Prevalens, riskfaktorer och komorbiditeter för autoimmuna blådermatoser

### ML Jonatan Mikael Panula 6 000

Riskfaktorer för ogynnsamma utfall efter en psykotisk episod

### MK Mirjam Saarinen 3 400

Kirurgisk maskulinisering av bröstkorgen – Faktorer som påverkar vårdkvaliteten, patienternas livskvalitet och tillfredsställelse med estetiska resultatet

### MK Matias Sauli Akseli Seppälä 5 100

Betydelsen av arbetsrelaterat sittande vid typ 1-diabetes

### ML Marika Smeds 9 000

Långtidsprognos, behandlingens kostnadseffektivitet och prognosmodeller för patienter som vårdats på en intensivvårdsavdelning för spontan hjärnblödning

### MK Patrik Sebastian Smidtslund 5 100

Prognosen efter första hjärtinfarkten vid typ 1-diabetes

### ML Sara Storvall 22 500

Egenskaper hos bisköldkörtelkarcinom och atypiska adenom – karakterisering av tumörgrupper och utveckling av diagnostik

### ML John Joakim Söderholm 15 750

Remission, relaps och suicidalitet vid tre typer av depression – en prospektiv kohortstudie

### ML Reetta Tuominen 6 000

Delning i magmuskler efter graviditet på epidemiologisk och kirurgisk väg

### MK Anni Ylinen 5 100

Multimorbiditet vid typ 1-diabetes

## Doktorandstipendium 28

437 950

### Prof. Leif C. Andersson 22 500

Karakterisering av sällsynta tumörer och deras cytotostatikabehandling  
Doktorand MK Klaus Fagerstedt

### Prof. Sture Andersson 27 000

Transplantation av maternalt tarmmikrobiom till nyfödda  
Doktorand ML Noora Carpen

### Doc. Camilla Böckelman 11 250

Molekylär subtypning av kolorektal cancer som ett verktyg för prognostisering  
Doktorand ML Jussi Kasurinen



---

**Prof. Tom Ove Böhling 27 000**

Merkelcellskarcinomets ursprung och dess betydelse för tumörens heterogenitet samt klinisk bild  
Doktorand MD, docent Virve Koljonen

**Prof. Kari Eklund 9 000**

Genetiska faktorer inom hematologiska och reumatiska sjukdomar – från gener till behandlingar  
Doktorand ML Kristiina Silventoinen

**Prof. Vineta Fellman 27 000**

Genterapi i en musmodell med funktionsbrist i andningskedjans komplex III  
Doktorand M.Sci Rishi Banerjee

**Prof. Carl G Gahmberg 27 000**

Reglering av LFA-1-leukocytintegri-  
net genom T-celler och kemokinrecep-  
torerna  
Doktorand FM Sudarrshan Madhavan

**Doc. Daniel Gordin 22 500**

Artärstelhet och variabilitet i HbA1c  
som kardiovaskulära riskfaktorer vid  
typ 1 -diabetes  
Doktorand ML Anniina Tynjälä

**Prof. Per-Henrik Groop 27 000**

Det naturliga förloppet av diabetisk nef-  
ropati och retinopati bland patienter med  
typ 1-diabetes  
Doktorand ML Fanny Jansson Sigfrids

**Prof. Caj Haglund 15 750**

Prognostiska faktorer vid papillärt sköld-  
körtelkarcinom  
Doktorand ML Sebastian Stenman

**Prof. Caj Haglund 11 250**

Cancer och inflammation  
Doktorand ML Ines Beilmann-Lehtonen

**MD Pirinen Jani 6 000**

Studier om fysiologiska fynd och ut-  
lösande faktorer bakom kryptogen  
hjärninfarkt hos unga vuxna  
Doktorand ML Lauri Tulkki

**Prof. Eija Kalso 6 000**

Opioidtolerans, hyperalgesi och det  
glymfatiska systemet  
Doktorand OL Kim Blomqvist

**Prof. Eija Kalso 20 250**

Könsspecifika mekanismer för neuro-  
patisk smärta och opioiders verkningar  
Doktorand ML Fredrik Ahlström

**Prof. Juha Kere 27 000**

Proteomik av det tidiga embryot  
Doktorand FM Lisa Gawrylski

**Doc. Pauliina Kronqvist 5 100**

Prognostiska faktorer vid aggressiv  
bröstcancer  
Doktorand MK Hilda Vihervuori

**Doc Nina Lindfors 5 100**

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glas  
med antibakteriella egenskaper för vår-  
den av kritiska bendefekter  
Doktorand Med.stud, Elin Eriksson

**MKD Erik Litonius 13 500**

Artärblodets syrehalts effekt på hjärnans  
syrsättning, inflammationsrespons och  
reperfusionsskada vid hjärtstillestånd  
och svår blodcirkulationssvikt  
Doktorand ML Jaana Humaloja

**Doc. Kaj Metsärinne 13 500**

CKD-MBD (kronisk njursvikt - metabo-  
lisk bensjukdom); utvecklandet av diag-  
nostiken med 18F-PET-DT i jämförel-  
se med benbiopsi i olika patientgrupper  
Doktorand ML Louise Aaltonen

**Doc. Yrjänä Nietosvaara 9 000**

Estetiska resultat efter operativ behand-  
ling av medfödda handmissbildningar  
Doktorand ML Noora Nietosvaara

**Doc. Yrjänä Nietosvaara 4 000**

Obstetrisk plexus brachialis-skada  
Doktorand ML Petra Grahn

**MD Enni Sanmark 13 500**

Förekomsten av covid-19-infektion och  
effektmått hos hälsovårdspersonal jäm-  
fört med befolkningen i övrigt  
Doktorand ML Ida Aulanko

**Doc. Taisto Sarkola 20 250**

Utveckling av artärer och hjärta vid störd  
fostertillväxt  
Doktorand ML Rasmus Olander

**MD Sirkku Setänen 13 500**

Neurokognitiv funktionsförmåga och  
hjärnavbildningsfynd hos för tidigt föd-  
da barn vid 11 och 13 års ålder  
Doktorand Prof. Liisa Lehtonen

**Prof. Markus Skrifvars 13 500**

Bruket av biomarkörer för prognosbe-  
dömning av patienter efter hjärtstille-  
stånd och hjärt-lungräddning  
Doktorand ML Lauri Wihersaari

**Doc. Lena Thorn 13 500**

Betydelsen tidiga volymetriska föränd-  
ringar av hjärnan för personer med typ  
1-diabetes  
Doktorand ML Torbjörn Claesson

**Doc. Lena Thorn 13 500**

Betydelsen av blodtryck och diabetesre-  
tinopati för cerebral småkärlssjukdom  
vid typ 1-diabetes  
Doktorand ML Marika Eriksson

**Doc. Kristian Wahlbeck 13 500**

Hur påverkar sociala determinanter den  
psykiska hälsan i utsatta grupper?  
Doktorand Mag. Johanna Cresswell-  
Smith

---

**Yngre forskare (som doktorerat för högst 5 år sedan) 10**

141 000

**MD Kethe Hermunen 8 500**

Pilonidalsinus – moderna behandlingsmetoder med fokus på miniinvasiva behandlingsmetoder

**MKD Janina Kaislasuo 7 500**

Immunologi och mikrobiomet vid tidig graviditet

**ML Petra Loid 15 000**

Genetiska och kliniska faktorer vid tidig debut av svår barnfetma

**MD Johanna Melin 7 500**

Fertilitetsrådgivning för kvinnor som insjuknat i cancer

**MD Jani Pirinen 7 500**

Hjärtdiagnostiska utredningar vid kryptogen hjärninfarkt i ung ålder

**MD Tuukka Puolakka 10 000**

Identifiering av patient med akut neurologisk sjukdom utanför sjukhuset – det första steget för en framgångsrik värdkedja

**Doc. Rahul Raj 40 000**

BREiN: Brain Injury Evidence in Neurosurgery

**MK Saku Sami 27 500**

Bisfosfonater som primär- och sekundärprevention hos män: en systematisk översikt och metaanalys

**MD Enni Sanmark 10 000**

Inverkan av covid-19-epidemin på hälsovårdspersonalens hälsa och välfärd

**MD Johnny Sundholm 7 500**

Icke-invasivt högresolutionsultraljud för utredning av vaskulär struktur och patologi

.....

**Äldre forskare 44**

966 000

**Prof. Sture Andersson 15 000**

6-års uppföljning av projektet D-vitamin intervention i spädbarnsåldern (VIDI-2)

**Prof. Tom Ove Böhling 25 000**

Fosfodiesteras-3A som mål för behandling av liposarkom

**Prof. Olli Carpen 35 000**

Nya verktyg för upptäckt av biomarkörer vid ovarialcancer

**Doc. Ove Eriksson-Rosenberg 20 000**

Molekylära mekanismer för den mitokondriala tumörsuppressorn LACTB

**Prof. Vineta Fellman 35 000**

Sjukdomsmekanismer och generapi vid funktionsbrist i andningskedjans komplex III – experimentella studier i en musmodell för GRACILE syndromet

**Prof. Patrik Finne 20 000**

Aktiv uremibehandling – hur dialysmodalitet påverkar patientens överlevnad och risk för komplikationer

**Prof. Carl G Gahmberg 40 000**

Interaktion mellan hemoglobin och alfaD-integrin reglerar cancercellers tillväxt vid hypoxi

**Doc. Maria Gardberg 15 000**

Genfusionen EWSR1-CREM: funktion och användbarhet för behandling av cancer

**Doc. Daniel Gordin 20 000**

Hypoxins roll vid diabetisk njur- samt kronisk njursjukdom – en enande teori

**Prof. Per-Henrik Groop 33 000**

Finkarakterisering av diabetisk njursjukdom med hjälp av genetik och metabolik – FinnDiane-studien (the Finnish Diabetic Nephropathy Study)

**Prof. Caj Haglund 40 000**

Nya cancermarkörer – evaluering av kliniska användbarheten i gastrointestinala tumörer

**Prof. Mika Harju 15 000**

Optimering av glaukombehandlingen

**Prof. Markku Heikinheimo 20 000**

Precisionsonkologi inom behandling av hepatoblastom

**MD Ville Holmberg 10 000**

Infektioner hos invandrare – multiresistenta bakterier och covid-19

**Prof. Eero Kajantie 15 000**

Prematurt födda barn och vuxna i hög- och låginkomstländer

**Prof. Eija Kalso 42 000**

Cirkadisk reglering av neuroinflammation vid neuropatisk smärta, ångest och sömn

**MD Susann Karlberg 7 500**

Mulibrey-nanism – fenotyp och patofysiologi

**MD Nina Kaseva 7 500**

Prematuritet och kardiovaskulära riskfaktorer i vuxenåldern – en syskonstudie

**Prof. Mikael Knip 33 000**

Interaktioner mellan cirkulerande immunceller och tarmmikrobiotan vid uppkomsten av typ 1-diabetes hos barn

**Doc. Jyrki Kukkonen 10 000**

Utveckling av orexinreceptoraktiverande läkemedel

**Prof. Hannele Laivuori 20 000**

Genetisk och senare sjukdomsrisk för preeklampsi

**Prof. Anna-Elina Lehesjoki 15 000**

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv myoklonusepilepsi – rollen av cystatin B som epigenetisk modifierare

**Prof. Ilmo Leivo 20 000**

Nya generationens diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer

**Doc. Nina Lindfors 25 000**

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glansimplantat för behandling av kritiska bendefekter

---

**Prof. Dan Lindholm 25 000**

Proteinkemiska studier av CNPY2 i modeller för ER-stress och i knockoutmöss.

**MKD Erik Litonius 25 000**

Optimering av ventilation under och efter återupplivning från hjärtstillestånd

**Prof. Johan Lundin 25 000**

Patientnära diagnostik med mobil digital mikroskopi och bildbaserad artificiell intelligens

**Prof. Leirisalo-Repo Marjatta 10 000**

Etiologi, behandling, livskvalitet, prognos, inflammatoriska mekanismer och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar

**Doc. Kaj Metsärinne 10 000**

CADKID (Chronic Arterial Disease in KIDney patients) (<http://www.ClinicalTrials.gov>, NCT04223726)

Kronisk artärsjukdom, livskvalitet och mortalitet hos patienter med svår njursvikt.

**Prof. Antti Mäkitie 15 000**

Registerbaserad utvärdering av diagnostiska markörer och alternativa behandlingsprinciper vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

**Doc. Dan Nordström 20 000**

NORD-STAR studien – En nordisk, randomiserad, multicenter, enkelblindad fas fyra-studie för patienter med reumatoid artrit (RA) med fyra behandlingskombinationer samt två nedtrappningsalternativ

**Prof. Pertti Panula 25 000**

Narkolepsi: hypokretin och histamin som väsentliga transmittorer

**Prof. Tiina Paunio 30 000**

Kognitiv beteendeterapi för sömnlöshet vid schizofreni

**Prof. Ari Ristimäki 10 000**

Glykanprofilering av den mikrosatellitinstabila subgruppen av kolorektal cancer

**Doc. Taisto Sarkola 15 000**

Kardiovaskulär sjukdom hos barn och unga

**Prof. Markus Skrifvars 45 000**

EPO-TRAUMA – Bruk av erythropoetin (EPO) hos patienter med multipla traumatiska skador som vårdas på intensivvårdsavdelning

**Prof. Leif Andre Sourander 28 000**

Kraftfamiljer i Finland – tidigt, familjecentrerat ingripande av barns mentala problem

**Doc. Tarja Stenberg 10 000**

Immunreaktioner i samband med sömnbegränsning: mikroglias roll

**Doc. Lena Thorn 20 000**

Åldrandets inverkan på personer med typ 1-diabetes

**Doc. Tiinamajja Tuomi 15 000**

Heterogeniteten av diabetes: hur ärftliga mutationer och varianter påverkar insulinsekretion vid typ 1-, typ 2- och monogen diabetes

**Prof. Bjarne Udd 30 000**

Multisystemproteinopati (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier

**Doc. Carina Wallgren-Pettersson 20 000**

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetisk diagnostik, patogenetiska mekanismer och förberedande arbete för experimentella och kliniska behandlingsstudier

**Doc. Fredrik Åberg 25 000**

Fibrosmarkörer och riskbedömning för kronisk leversjukdom i befolkningen

**Doc. Pia Österlund 25 000**

En finsk populationsbaserad prospektiv studie av metastatisk kolorektal cancer (RAXO-studien) – en substudie med prognostiska och prediktiva markörer.

**Postdoktoral forskning utomlands 2**

70 000
--------

**MD Marie Lundberg 70 000**

Biomarkörer vid behandling av AERD och uppbyggande av en biobank

**MKD Juhana Rautiola 35 000**

Incidensen av hjärtinfarkt och stroke efter onkologisk kirurgi

**Linda Gadd 1 40 000****Prof. Malin Sund 40 000**

Tidig detektion och förbättrad klinisk stadiindelning av pankreascancer