



Jonatan Panula

Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus
Disputation 14.11.2025,
HUS Psykiatricentrum

Opponent: Associate Professor
Robert McCutcheon, University of
Oxford, Warneford Hospital, UK

Handledare: Docent Tuukka Raij,
Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus

En longitudinell studie av patienter med en första psykotisk episod

Vanföreställningar och hallucinationer är centrala symtom vid psykotiska störningar. Flera kognitiva biaser, bland annat biasen *liberal acceptance* – tendensen att uppfatta orealistiska förklaringar som sannolika – har kopplats till deras uppkomst. Även nedsatt förmåga till teori om sinne (*theory of mind*) har föreslagits bidra, men de kausala sambanden är fortfarande oklara. Den rådande neurobiologiska modellen för uppkomsten av psykotiska symtom utgår från dopaminerg dysreglering i mitthjärnan, där ökad dopaminaktivitet leder till felaktig salienstilldelning och därmed till bildandet av vanföreställningar. Saliensnätverket, bestående av den bilaterala insulära barken och den främre gördelvindlingen, har föreslagits spela en nyckelroll i denna process.

Avhandlingens syfte var att undersöka mekanismerna bakom vanföreställningar vid en första psykos genom att kombinera kognitiva tester, funktionell hjärnavbildning och maskininlärning i tre longitudinella studier. Alla delstudier bygger på data från *Helsinki Early Psychosis Study*, en longitudinell kohort av patienter med en första psykos. Samtliga delstudier använde fMRT-registreringar insamlade medan deltagarna såg en film med orealistiska inslag eller beteendedata som samlades in direkt efter filmen.

I delstudie 1 undersökte vi hur patienter och kontrollpersoner bedömde filmens realism och hur dessa bedömningar korrelerade med vanföreställningarnas intensitet och förmåga till teori om sinne. Patienterna uppfattade det orealistiska innehållet som mer realistiskt än kontrollpersonerna, och graden av denna bias korrelerade med både vanföreställningarnas styrka och nedsatt teori om sinne. Vid ettårsuppföljningen

hade vanföreställningarna minskat, men realismbiasen kvarstod, vilket antyder att den kan vara ett drag som predisponerar för att utveckla svåra vanföreställningar.

I delstudie 2 var syftet att identifiera förändringar i fMRT som är tillståndsbundna till vanföreställningar. Genom korrelation av fMRT-signalen inom varje individ vid två skilda tidpunkter kan avvikelser mellan två tillstånd estimeras (*intra-subject correlation, intra-SC*). För patienter som var fria från vanföreställningar vid ettårsuppföljningen användes deras uppföljnings-skanning som symtomfri mall. Låg intra-SC i delar av saliensnätverket korrelerade med starkare vanföreställningar i baslinjestudien, särskilt i den främre gördelvindlingen under de mest orealistiska filmscenerna. Patienterna visade även reducerad funktionell konnektivitet mellan den bilaterala insulära barken och precuneus, en central nod i standardnätverket, i baslinjestudien men inte vid uppföljningen. Resultaten stödjer teorin om att störningar i samspelet mellan saliens- och standardnätverket bidrar till vanföreställningar.

I delstudie 3 utvecklade vi en maskininlärningsmodell, där ett neuralt nätverk kombinerade 81 kliniska variabler med strukturell och funktionell MRT för att förutsäga framtida behov av klopazin. Modellen klassificerade 81,6 procent av patienterna korrekt och är den första som integrerar fMRT och kliniska data för att förutsäga värdresistent schizofreni.

Sammanfattningsvis visar avhandlingen att både kognitiva biaser och dysfunktion i storskaliga kortikala nätverk är centrala för utvecklingen av vanföreställningar. Den demonstrerar även potentialen i maskininlärningsbaserade prediktionsmodeller för att tidigt identifiera patienter som sannolikt behöver klopazin.



Anna Maunula

HUS Neurocentrum, linjen för
neurologi, Hyvinge sjukhus
Helsingfors universitet, linjen för
translationell immunologi

Disputation 31.10.2025, Helsingfors
universitet

Handledare: professor Pentti Tienari,
docent Sari Atula och
docent Sini Laakso
Opponent: Melinda Magyari,
Köpenhamns universitet

Multipel skleros i Finland - epidemiologi, prognostiska faktorer och komorbiditeter

Multipel skleros (MS) är en kronisk inflammatorisk sjukdom som orsakar varierande neurologiska symtom och kan försämra patientens arbets- och funktionsförmåga. Medelåldern för diagnos är 40 år.

Avhandlingen undersökte flera epidemiologiska ämnen kring MS. I den första retrospektiva registerstudien undersökte vi incidensen och prevalensen av MS i Finland mellan 1974 och 2021. Både incidensen och prevalensen ökade starkt. Incidensen var som högst under åren 2001–2016 (9,2 per 105 personår), medan prevalensen var som högst 2021 (241,5 per 105 personår). Det ökade antalet fall av MS återspeglar troligtvis främst den förbättrade diagnostiken snarare än en faktisk biologisk ökning av sjukdomen.

Den andra studien undersökte incidensen av det så kallade radiologiskt isolerade syndromet (RIS), vilket innebär fynd av MS-plack på magnetkameraundersökning (MK) utan att individen haft några symtom som tyder på MS. Efter screening av 29 838 utlåtanden om hjärnans MK i HUS datasjö och verifiering av neurologisk symtomfrihet via patientjournalen identifierade vi 23 individer med RIS. Sannolikhet för MS efter RIS var 32 procent. Riskfaktor för insjuknande i MS var ålder under 35,5 år vid indexdatum.

I den tredje studien undersökte vi frekvensen av så kallade reboundskov efter utsättning av läkemedlet fingolimod, som används för behandling av MS. Rebound innebär ett mycket svårt

skov som en viss individ inte har upplevt tidigare under sjukdomsförloppet. Av 114 utsättningshändelser upplevde 12 patienter (10,5 %) ett reboundskov, medan 20 patienter (17,5 %) upplevde ett så kallat vanligt skov. Riskfaktorer för rebound var yngre ålder vid MS-diagnos, längre användning av fingolimod och låga lymfocytvärden efter avslutad användning av fingolimod.

Den fjärde studien undersökte incidensen och mortaliteten av cancer i en nationell kohort med 16 815 patienter med MS och 80 950 kontrollpersoner. Resultaten visade att patienter med MS har en liknande risk för cancer som kontrollpersoner och att den cancer-specifika mortaliteten är lika stor för båda grupperna. Män med MS har en något mindre risk för cancer. Denna skillnad beror mest på en minskad risk för prostatacancer.

Avhandlingen har bidragit till att för första gången rapportera den nationella incidensen i Finland och den nationella prevalensen för första gången sedan 1964. Vidare bevisar den att Finland är ett högincidens- och högprevalensområde för MS. Populationsbaserade nationella data visar att patienter med MS inte har någon ökad risk för cancer. Individer med RIS har däremot ökad risk för MS, särskilt individer under 35,5 års ålder. Följaktligen kan uppföljning av denna åldersgrupp rekommenderas. Rebound och så kallade vanliga skov förekommer ofta efter avslutad användning av fingolimod. Kännedomen om fenomenet har ökat bland neurologer, och numera tillämpas en ny behandlingsrekommendation inom HUS för att undvika reboundskov.