



*Svensk
forskning
konsoliderar
kunskap om*

normaltrycks



Normaltryckshydrocefalus (NPH) är ett vanligt tillstånd, som orsakar stort lidande, men är behandlingsbart. Det är också otillräckligt utforskat. Därför är det glädjande att svensk NPH-forskning är framgångsrik. **David Fällmar**, neuroradiolog, berättar mer i denna artikel.

Han vågade nog inte hoppas på det då, men när Johan Virhammar skrev ihop sin doktorsavhandling 2014 innebar det en välkommen tempohöjning för svensk forskning om idiopatisk normaltryckshydrocefalus. Han hann inte ens börja sin ST-tjänst i neurologi förrän professor Elna-Marie Larsson, denna skånska naturkraft som vid tillfället var nyinstallerad professor i Uppsala, fångade upp hans ambition och skarpsinne. Professor Larsson, numera emerita men knappast pensionär i ordets rätta bemärkelse, är dock inte neurolog utan neuroradiolog, vilket märkbart präglat innehållet i Dr Virhammars avhandling. Två av artiklarna i avhandlingen har fått stort genomslag och har i skrivande stund citerats fyrtio respektive fyrtionio gånger, vilket får an-

hydrocefalus

ses som imponerande för en sjukdomsentitet som är "osexig", underdiagnostiserad och misstrodd av många. Den ena artikeln undersöker vilka MR-fynd som är prognostiska för symtomreduktion efter shuntoperation och den andra fokuserar på vinkeln i corpus callosum, som blir skarp när hjärnan pressas superiort mot den styva Falx. Den som söker information om NPH på radiopaedia.org, vilket är röntgenvärldens eget wikipedia med nästan 14.000 artiklar och drygt 36.000 patientfall, kommer se att posterna om NPH och callosumvinkeln refererar till ovan nämnda artiklar. När European Society of Neuroradiology (ESNR) 2019 satte ihop sin textbok för blivande neuroradiologer så valdes åtta artiklar ut som rekommenderade "Further readings" i kapitlet om NPH, varav tre stycken är Johans. Det är inte många som redan under sin tid som doktorand lyckas bidra så konkret till den medicinska kunskapsbanken. Mycket av glansen bör naturligtvis även speglas åt Elna-Marie, och som ni snart ska se ligger hon bakom även andra framgångsrika NPH-projekt.



Sverige har, tillika Japan, varit en stark grogrund till framsteg för det rådande kunskapsläget om NPH.

SVERIGE OCH JAPAN LIGGER I FRAMKANT

Sverige har, tillika Japan, varit en stark grogrund till framsteg för det rådande kunskapsläget om NPH. Torgny Greitz (1921–2016) var professor på KI och en internationell legend inom neuroradiologi. Torgny och hans brorson Dan Greitz

utvecklade tillsammans en ny teoribildning inom NPH som fokuserar på blodkärl och pulstryck, och förekom därmed upptäckten av det glymfatiska systemet, som nu ger oss nya möjligheter att begripa detta svårfångade sjukdomstillstånd. Från Sahlgrenska har en lång rad artiklar om NPH kommit genom åren, varav många skrivits av Carsten Wikkelsö, som också skrivit artikeln om NPH på internetmedicin.se. Per Hellström, Doerthe Ziegelitz, Daniel Jaraj, Mats Tullberg, med flera syns också flitigt i författarlistan. Från Umeå har Jan Malm kommit med bidrag och handlett flera doktorander, och från Umeå kom även tidigare i år en spännande jämförelse av olika radiologiska mått (varav flera är vertikala och några nya!) med Pavel Ryska som första författare och Jan Zizka som sista. I Uppsala har vi bland annat Kristina Cesarini och Katarina Laurell som båda har stor rutin, både kliniskt och akademiskt.

I Japan finns riktlinjer för diagnostik som delvis skiljer sig från de amerikansk-europeiska, bland annat genom att förutsätta eller subgruppera patienterna efter förekomsten av den radiologiska bilden DESH. DESH är en förkortning av Disproportionately Enlarged Subarachnoid space (with) Hydrocephalus och avser i första hand kombinationen av en vidgad fissura Sylvii med komprimerade färor parafalcint, vilket betyder att det frontalt och viss utsträckning parietalt parenkym ligger "uppträckt" superiort. Detta är starkt associerat med en skarp vinkel i corpus callosum, som viks mot den styva Falx cerebri. I DESH-begreppet ingår ibland fokalt vidgade färor (transportfäror), vilket inte är så vanligt men ganska specifikt. Den sammanlagda bilden bör fånga blicken hos varje radiolog men kunskapen om detta är otillräckligt spridd. Ett nytt verktyg för att sprida detta är iNPH Rad-scale, en poängskala som publicerades 2018 och som formaliserar den radiologiska bedömningen. Mer om detta strax.

Under innevarande vårtermin (2020) har vi sett inte mindre än tre disputationer här i Sverige som i hög utsträckning bidrar till att ytterligare förstärka och utöka kunskapsnivån om NPH. Dessa tillskott kommer väl i tiden. På de återkommande kurserna i neuroradiologi som ordnas av ESNR och som besöks av de flesta blivande neuroradiologer i Europa, har NPH de senaste åren lyfts fram betydligt. Det framgår av diskussionerna på de interaktiva seminarierna att många som deltar på kursen inte har fått med sig kunskaper om de vanliga morfologiska fynden vid NPH, utan snarare fått lära sig att lätt vidgade sidoventriklar och DESH bör tolkas som bifynd. Denna nedtonade skepsis med drag av nonchalans bemöts med skarp tydlighet av bland andra kursledaren Johan van Goethem, som betonar att tillståndet är behandlingsbart och underdiagnostiserat.

RADIOLOGICAL AND CLINICAL CHANGES IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS

Först ut av de tre nämnda respondenterna var Simon Ager-skov, ST-läkare i radiologi, som den 7 februari höll sitt försvar med Danielle van Westen som opponent och Mats Tullberg som huvudhandledare, på Sahlgrenska i Göteborg. Titeln var "Radiological and Clinical Changes in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus", och kappan påminner om Johan Virhammars, både i sitt sätt att spänna över kliniska och ra-



” *Ett nytt verktyg för att sprida detta är iNPH Radscale, en poängskala som publicerades 2018 och som formaliserar den radiologiska bedömningen.*

diologiska fynd, men också i sin välskrivna läsvärdhet. Precis som Dr Virhammar bjuder Dr Agerskov på en kappan som i sig själv är en liten lärobok, med avstamp i Colombia år 1957. Redan på första sidan lyfts att tillståndet är både underdiagnostiserat och underbehandlat, därefter ett raskt stycke om vad vi hittills vet om det glymfatiska systemet; att det extracellulära rummet genomsköljs av paraarteriella pulsationer, medierat av aquaporinkanaler. I den efterföljande beskrivningen av den kliniska bilden framhålls flera symtom som kan kopplas till parkinsonism och hjärnstamsfunktioner, såsom ”Freezing of gait” respektive försämrad postural kontroll, paratoni, och ökat sömnbehov.

Avhandlingens första artikel beskriver vaskulära faktorer i en populationsstudie som utgick från drygt 1.200 personer som genomgått DT hjärna. Tjugosex av dessa uppfyllde kriterierna för NPH och övriga användes som kontroller. Bland fynden märks att 24/26 patienter (92 procent) hade minst en av de vaskulära riskfaktorerna hypertoni, diabetes eller måttliga/utbredda vitsubstansförändringar, varav det sistnämnda var starkt signifikant skilt från kontroller. Artikel två beskriver fenotypen av NPH i ett material med 429 patienter och listar frekvenser av symtom före och efter shunt, där olika typer av gångbesvär såsom bredspårighet var vanligast. De mindre uppmärksammade symtomen ”freezing of gait” och

paratoni fanns hos 30 procent respektive 73 procent av patienterna preoperativt men sjönk intressant nog till 8 procent respektive 59 procent vid postoperativ uppföljning. För övrigt sågs signifikant förbättring i samtliga domäner, inklusive kognition. Artikel tre talar för att avsaknad av typiska morfologiska fynd inte ska användas för att exkludera patienter från shuntoperation, vilket är ett utslag av tillståndets många radiologiska ansikten. Paradoxen att vissa patienter saknar tillståndets mest klassiska element (DESH-bild och skarp vinkel i corpus callosum), är något som kanske kan stimulera till nya hypoteser. Till skillnad från flera andra artiklar sågs ingen signifikant skillnad i morfologiska mått (såsom callosumvinkel) mellan patienter som märkbart förbättras (”responders”) respektive inte förbättras av shuntoperation. Många andra har med varierande och delvis kontradiktoria fynd försökt fånga de preoperativa MR-mått som är starkast förknippade med shuntrespons; mindre är känt om de cirka 20 procent som inte förbättras alls.

Den fjärde delstudien är ett lite mindre, men intressant manuskript och fokuserar på hjärnstammen, en aspekt som uppmärksammas rikligt i kappan. Enstaka tidigare studier har mätt area och perfusion i mesencefalon före och efter shuntoperation och bland annat sett en delvis reversibel volymminskning, korrelerat till en lindring av gångsymtom. Manuskriptet i den aktuella avhandlingen beskriver mätningar av diffusion och perfusion före och efter shuntoperation på tjugo patienter. Perfusion i hjärnstammen är erkänt svårt att kvantifiera och i manuskriptet sågs inga skillnader mellan patienter och kontroller på gruppnivå, men de patienter som förbättrades fick en ökning av rCBF postoperativt, vilket också korrelerade signifikant till magnituden på klinisk förbättring.

IMAGING IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – THE VALUE OF STRUCTURED RADIOLOGICAL EVALUATION

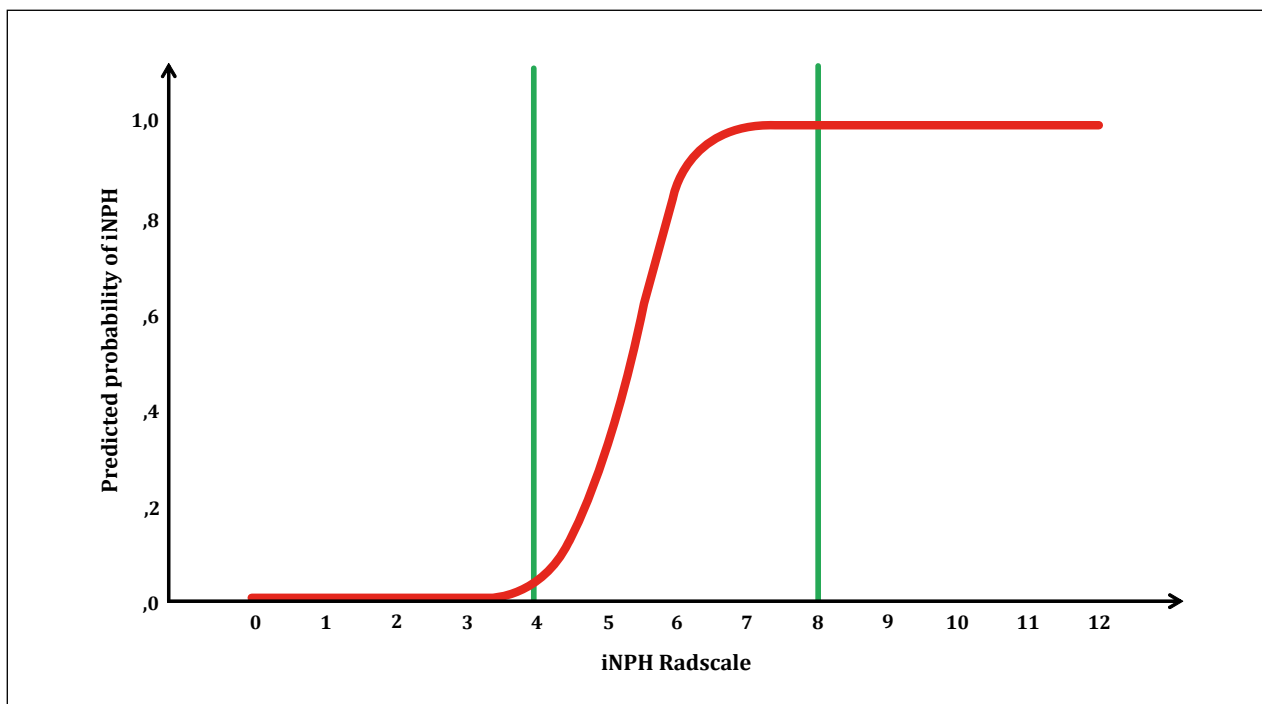
Vårens andra avhandling om NPH försvarades på morgonen den 29 maj, och är den första radiologiska avhandling som någonsin försvarats i Östersund. In på scenen kommer Karin Kockum, radiolog som under handledning av Elna-Marie Larsson, Katrine Riklund och Katarina Laurell skrivit ”Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus – the value of structured radiological evaluation”. Delar av betygsnämnden var på plats medan opponent Johan Wasselius var närvarande digitalt. Hela verket kretsar kring att introducera och validera iNPH Radscale, en visuell graderings- och bedömningskala där radiologen antingen på DT eller MR kan utvärdera sju komponenter och gradera dem enligt ett enkelt poängsystem. De sju komponenter som bedöms är Evans index, vidgade fissura sylvii, komprimerade fårar parafalcint, vidgade temporalhorn, skarp vinkel i corpus callosum, samt förekomst av transportfårer och vitsubstansförändringar. Vissa komponenter graderas 0–1, andra 0–2, och som mest kan patienten erhålla 12 poäng om alla radiologiska tecken finns. Radscale publicerades första gången 2018 i en artikel som innehåller en atlasbild och en beskrivning av hur de olika parametrarna ska bedömas. Artikelnen har snabbt vunnit mark och finns som referens i radiopaedias artikel om

	Am-Eu	Jap	iNPH Radscale
Ventriculomegaly	EI >0.3	EI >0.3	1 p: Suspected: EI 0.25 – < 0.3 2 p: Confirmed: EI ≥ 0.3
Compressed sulci		DESH present	1 p: No CSF in parafalcine sulci 2 p: No CSF in sulci over vertex
Sylvian fissures			1 p: Wider than surrounding sulci
Focally enlarged sulci			1 p: Present
Temporal horns	Enlarged		1 p: 4 mm – <6 mm 2 p: ≥ 6 mm
Callosal angle	>40°		1 p: ≤ 90° – > 60° 2 p: ≤ 60°
White matter lesions	Present		1 p: Punctate 2 p: Confluent

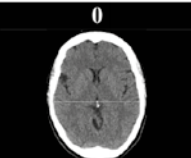
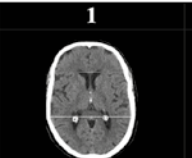
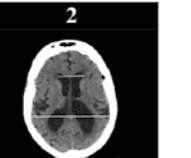
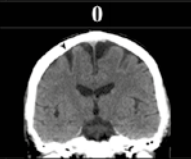
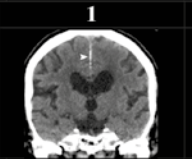
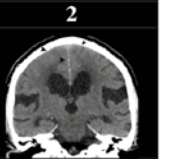
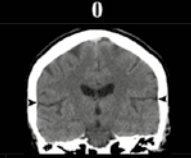
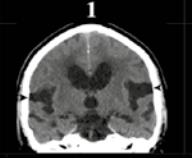
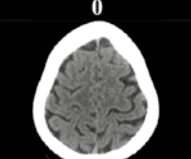
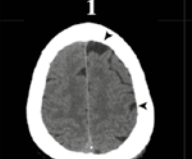

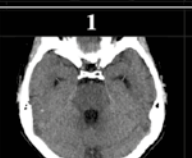
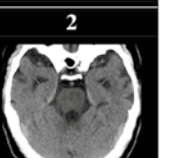
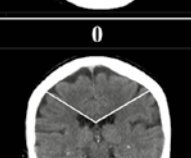
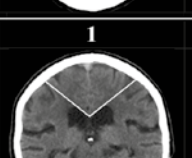
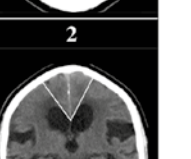
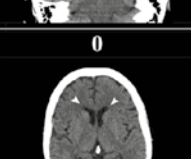
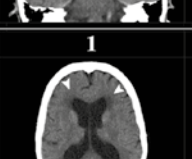
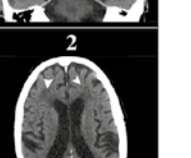
Tabell 1. Relationen mellan de sju komponenterna i iNPH Radscale och amerikansk-europeiska respektive japanska diagnostiska guidelines.

NPH. Jag har provat att använda skalan kliniskt, på granskningsremisser från NPH-teamet, och det har varit mycket uppskattat. Om man tar hjälp av ett schablonutlåtande eller en autotext tar utlåtandet inte särskilt mycket längre tid att skriva än vid en vanlig visuell bedömning. En tabell som visar de sju komponenterna och dess relation till de två olika versionerna av diagnostiska guidelines finns i Karins tydliga och välskrivna kapp och återges här [Tabell 1].

Karins första delarbete är den ovan nämnda artikeln som beskriver iNPH Radscale och de olika komponenternas association till klinisk bild. De sju komponenterna är starkt förankrade vilket visas med multipel linjär regression. Det andra delarbetet är en utvärdering av reliabilitet, där Karin och Elna-Marie har bedömt både DT och MR samt i viss mån upprepat bedömningarna. Liksom i andra likande studier ses mycket god överensstämmelse för kontinuerliga va-



Figur 1. Sannolikheten att en person har NPH korrelerar med poängen i iNPH Radscale.

Evans' index 0 = ≤ 0.25 1 = $> 0.25 - 0.3$ 2 = > 0.3	0 	1 	2 
Narrow Sulci 0 = Normal 1 = Parafalcine 2 = Vertex	0 	1 	2 
Sylvian Fissures 0 = Normal 1 = Enlarged	0 	1 	
Focally enlarged sulci 0 = Not present 1 = Present	0 	1 	
Temporal horns 0 = < 4 mm 1 = $4 - < 6$ mm 2 = ≥ 6 mm	0 	1 	2 
Callosal angle 0 = $> 90^\circ$ 1 = $90^\circ - > 60^\circ$ 2 = $\leq 60^\circ$	0 	1 	2 
Periventricular hypodensities 0 = Not present 1 = Frontal horn caps 2 = Confluent areas	0 	1 	2 

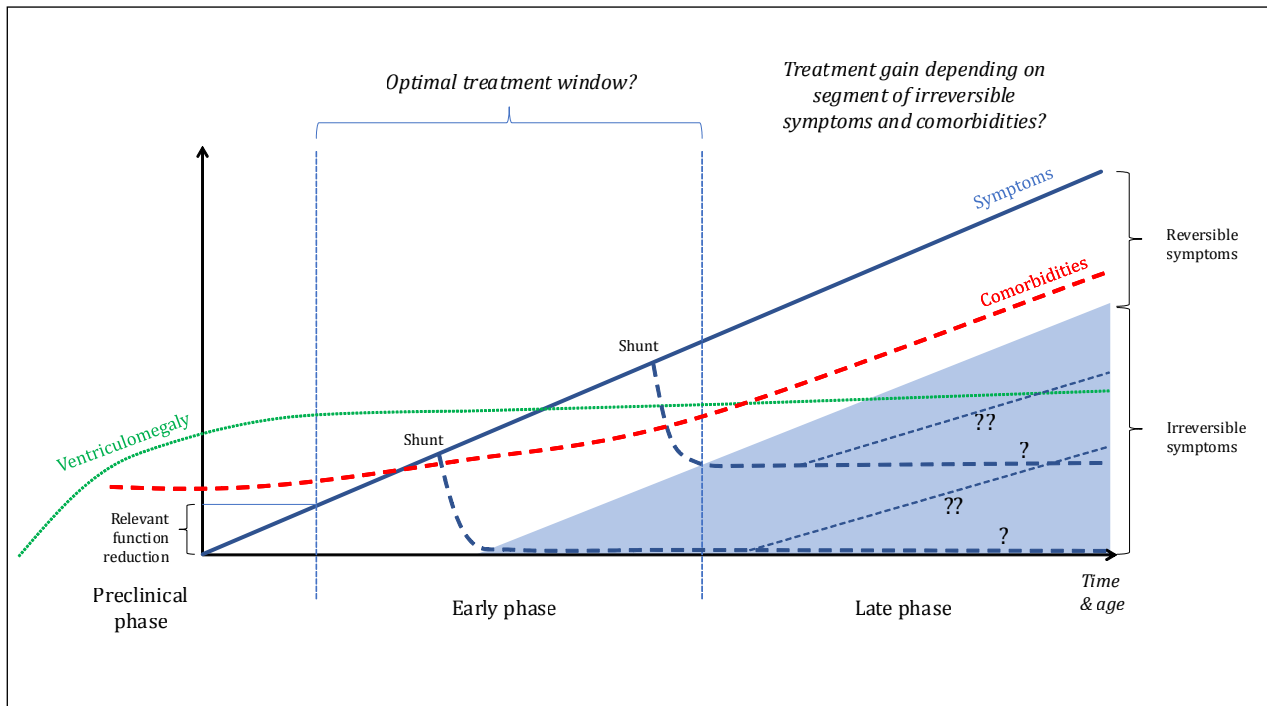
Figur 2. Atlas som visar skalsteg och exempelbilder.

riabler och något sämre för kategoriska. Jämförelse mellan DT och MR höll ganska bra vilket poängterar att skalan kan användas oavsett modalitet (den stora fördelen med MR är att man kan motbevisa akveduktstenos, den näst största att man kan se eventuell förekomst av vitsubstansförändringar i hjärnstammen – i övrigt kan samma saker bedömas). Bedömningen av vitsubstansförändringar stack ut genom att ha sämre reliabilitet. Det tredje delarbetet mäter diagnostisk träffsäkerhet och applicerar skalan på en kohort av friska äldre samt patienter som förbättrades påtagligt av shuntning (klassade som att ha definitiv NPH). För dessa visade iNPH Radscale 100 procents sensitivitet och 96 procents specificitet. Sammantaget visas att en poäng under 4 i kombination med avsaknad av symtom kan användas för att utesluta NPH, medan en poäng över 8 i kombination med typiska symtom visar på en mycket hög sannolikhet att sjukdomen föreligger [Figur 1].

Själva atlasen som visar skalstegen och exempelbilder finns som supplement i denna tredje artikel, som är publicerad i open-access-format i PLoS One 2020 [Figur 2]. I det fjärde delarbetet har förnyad undersökning utförts på 122 av de friska äldre två år efter den första undersökningen. Trots att två år i sammanhanget inte är så lång tid sågs att de som hade höga Radscale-poäng vid första tillfället försämrades mer. Detta stämmer med den ganska spridda uppfattningen att många med radiologiska NPH-tecken kan ha ett prodromalt status och hög risk att utveckla NPH-symtom senare.

NATURAL COURSE AND LONG-TERM PROGNOSIS IN NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – THE EFFECT OF DELAYED SURGERY AND CLINICAL FACTORS ON OUTCOME AND SURVIVAL

Klockan 13 den 29 maj*, det vill säga samma dag som Karin Kockum, försvarade neurolog Kerstin Andrén sin avhand-



Figur 3. Vikten av att behandla tidigt för att undvika irreversibla symptom.

ling i Göteborg, och tack vare digital direktsändning gick det alldeles utmärkt att närvara vid båda. Försvaret opponerades kompetent av professor Laurence D Watkins från ett kontor i London. Avhandlingen är kliniskt orienterad med fokus på överlevnad och behandlingseffekt och har titeln "Natural course and long-term prognosis in Normal Pressure Hydrocephalus – the effect of delayed surgery and clinical factors on outcome and survival". Även den är från Sahlgrenska och med Mats Tullberg som huvudhandledare och Carsten Wikelsö som bihandledare. I kappan får vi bland annat lära oss att Hakim använde Pascals lag för att förklara samförkomsten av "normalt" tryck och hydrocefalus – på grund av ventrikeldilatationen är ytan av ventrikelväggarna förstörd varpå ett lägre tryck kan utöva minst lika mycket kraft. Det finns även trevliga stycken om att Aquaporin 4-koncentrationen är lägre i det perivaskulära parenkymet vid NPH, och att amyloid-profilen i likvor är olika vid NPH och Alzheimers sjukdom – ett fynd som även det beskrivits för första gången av Göteborgsgruppen med dåvarande doktorand, nu medicine doktor Anna Jeppsson som förstanamn. Kliniska och radiologiska fynd beskrivs förstås, och bland annat nämns iNPH Radscale.

I Kerstins första delarbete jämförs utfallet hos patienter som opererats med shunt skyndsamt efter diagnos, jämfört med en grupp som väntade 6–24 månader. Resultaten visar att patienterna försämrades under väntetiden och att deras slutgiltiga behandlingsresultat inte var lika bra som för den skyndsamt opererade gruppen. Såsom påpekades under disputationen är artikeln redan känd i forskarvärlden; den har sjuttiofyra citeringar i skrivande stund och har varit en ögonöppnare för många. I andra delarbetet skärskådas mortaliteten i samma kohort och visas vara mer än dubbelt förhöjd. I tredje delarbetet studeras långtidsutfallet hos 979 patienter från svenska kvalitetsregistret, och fortfarande sex år

efter operationen är 40 procent av patienterna fortfarande förbättrade i termer av förbättrad modifierad Rankin scale jämfört med preoperativ mätning – trots att de blivit sex år äldre. En fjärdedel av patienterna reopererades på grund av olika komplikationer, men detta ledde inte till någon tydlig försämring i utfall. I det fjärde delarbetet framkommer bland annat att de patienter som svarade bra på shuntoperation hade en snarlik mortalitet som den allmänna befolkningen. Dessa arbeten tillsammans är starka argument för att vi tillsammans bör sträva efter att motarbeta den underdiagnostisering och underbehandling som beskrivs annorstädes, samt för att operation inte bör fördröjas när beslut därom har fattats. Just tidsfrågan blev föremål för flera frågor under oppositionen – när är det för tidigt och när är det för sent att sätta in en shunt? I kappan finns en trevlig graf som visar balansen mellan att vänta in tydliga fynd och att förekomma uppkomsten av ickereversibla komponenter [Figur 3].

Mot slutet av oppositionen fick Kerstin flera frågor om att NPH-begreppet av vissa avfärdas i sin helhet eller bara betraktas som en komponent i Alzheimers sjukdom. Det märktes tydligt att hon var väl förberedd på dessa frågor och det var en fröjd att se henne skärpa till blicken och snabbt och systematiskt rada upp goda argument och referenser för att sjukdomen faktiskt finns på riktigt och inte bara är en variant av Alzheimers.

VAD KAN VI VÄNTA OSS I FRAMTIDEN?

Så vad är på gång härnäst? Mycket arbete pågår, bland annat kunde vi på senaste röntgenveckan se att två olika NPH-projekt tilldelades stipendier, vilket möjliggör för Charalampos Georgopoulos i Linköping samt Shetha Jabur och Harald Blohmé i Uppsala att arbeta vidare. INPH Radscale ska nu provas i en stor internationell multicenterstudie som leds från Göteborg och Uppsala (bland annat Johan Virhammar). Det

kan verka lätt att mäta avstånd och vinklar, men att få bedömare på olika sjukhus att komma fram till samma resultat har i andra sammanhang visat sig vara förbluffande svårt, och det ska bli spännande att se hur väl det funkar. Den fina jämförelsen av Ryska et al. som nämndes ovan visar att vertikala mått har stor potential och bör utforskas vidare. Snart införs även formaliserade radiologiska mått i Nationellt kvalitetsregister för hydrocefalus (NKH) som är en del av Svenska neuroregister. Att sprida information om att och hur radiologiska tecken ska beskrivas är i nuläget viktigt för att öka medvetenhet och minska osäkerhet kring denna mystiska sjukdom.

För att avgöra hur viktigt ett medicinskt forskningsfält är, kan fyra frågor formuleras. Är sjukdomen vanlig? Orsakar den påtagligt mycket lidande, död, eller funktionsbortfall? Är sjukdomen behandlingsbar? Och till sist – är tillståndet underutforskat? Om svaret är ja på en eller två av dessa frågor så är forskningsfältet intressant, vid tre ja är det mycket intressant. Väldigt få forskningsfält kan svara ja på alla fyra frågor, men det här är utan tvekan ett undantag. Därför är de ovan beskrivna bidragen extra välkomna och tillfredsstäl-

lande! Nya kunskaper om det glymfatiska systemet och aquaporin 4 ger oss helt nya möjligheter att verkligen förstå vad vi ser, men mycket arbete återstår.



DAVID FÄLLMAR
Neuroradiolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala
david.fallmar@radiol.uu.se

* På Karolinska Institutet disputerade Dr Anna Sundholm OCKSÅ samma dag (den 29/5) med sin avhandling "Idiopathic Intracranial Hypertension in Sweden – Epidemiological studies focused on Incidence and Risk factors", med bland annat Jan Malm i betygsnämnden. Oturlig krock för oss som är intresserade av likvordynamikens sjukdomar!

