

# Strukturell hjärnavbildning kan förbättra diagnostiken vid demens

**LARS-OLOF WAHLUND**, professor, överläkare, lars-olof.wahlund@ki.se

**ERIC WESTMAN**, med dr, forskningsassistent; båda institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet

**DANIELLE VAN WESTEN**, docent, överläkare, bild- och funktionsdiagnostiskt centrum, Skånes universitetssjukhus

**ANDERS WALLIN**, professor, överläkare, institutionen för

neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

**LENA CAVALLIN**, med dr, överläkare, röntgenkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet  
**ELNA-MARIE LARSSON**, professor, överläkare, institutionen för radiologi, onkologi och strålningsvetenskap, Uppsala universitet

Demenssjukdomar ökar i prevalens beroende på ökande medelålder; andelen 80-åringar och äldre ökar kraftigt. Vikten av att utreda personer med misstänkt demenssjukdom är uppenbar och i Socialstyrelsens nya riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom betonas att en hjärnavbildning ska ingå i alla basala utredningar.

Kunskapen kring demenssjukdomar, framför allt Alzheimers sjukdom, har ökat väsentligt de senaste åren, inte minst då det gäller avbildande metoder och hur dessa kan skärpa differentialdiagnostiken. Emellertid har denna kunskap inte fullt ut implementerats i det kliniska radiologiska rutinarbetet, sannolikt på grund av en bristande kommunikation mellan akademi och klinisk praxis. I nedanstående artikel beskriver vi hur man med datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT) kan bedöma typiska hjärnförändringar vid de vanligaste demenssjukdomarna.

I ett samarbete mellan Karolinska institutet, Akademiska sjukhuset i Uppsala och andra universitetssjukhus i Sverige och Norge presenterar vi i denna artikel ett förslag till kliniskt användbara bedömningsinstrument för utvärdering av hjärnförändringar vid de vanligaste demenssjukdomarna. Vi hoppas att detta kan leda till en säkrare diagnostik inte minst vid utredning inom primärvården.

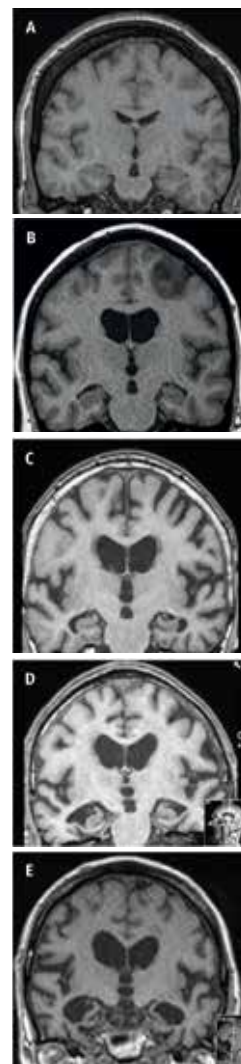
## BAKGRUND

Kognitiv svikt är vanlig vid hög ålder. Vid normalt åldrande reduceras de flesta kognitiva funktionerna i varierande grad, men i en del fall blir reduktionen mer uttalad. I dessa fall beror det oftast på en sjukdomsprocess som leder till funktionsnedsättning. Om funktionsnedsättningen blir tillräcklig omfattande uppfylls kriterierna för demenssjukdom [1]. En av de vanligaste orsakerna till demenssjukdom är den neurodegeneration som orsakar Alzheimers sjukdom (60–70 procent). Denna neurodegeneration är kopplad till en abnorm omsättning av ett protein, betaamyloid, som inlagras i hjärnvävnaden i sk plack [2, 3]. Även nedbrytning och destruktion av cellulära stödstrukturer ses vid sjukdomen. Denna patologi orsakas av fosforering av det sk tauproteinet [4]. Dessa förändringar ligger troligen bakom den omfattande celldestruktion som utvecklas under sjukdomsförloppet. Detta leder i sin tur till att man tidigt ser en atrofi av hjärnan, oftast med början i de mediala temporalloberna [5, 6]. Atrofin breder sedan ut sig med ett typiskt regionalt förlopp under sjukdomens utveckling. Sjukdomsförloppet och atrofin utvecklas under flera år, upp till decennier [7]. Med DT och MRT kan denna atrofi visualiseras och kvantifieras.

Tidigare har diagnosen baserats på uteslutningsdiagnostik där man ställde klinisk alzheimerdiagnos först när andra orsaker uteslutits, och diagnosen var definitiv först vid histopatologisk undersökning post mortem. Fortfarande gäller att demens är en diagnos som ställs på kliniska grunder. Dock föreslår många numera att diagnosen inte bara baseras på förekomst av typiska symtom utan också stöds av biomarkörer: medial temporallobatrofi (som kan detekteras med MRT), glukosomsättning eller amyloidinlagring (som kan detekteras med positronemissionstomografi, PET) eller betaamyloid och tau i cerebrospinalvätskan [8]. Vikten av hjärnavbildningsfynd vid demensutredning nämns numera även i de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen, där DT förordas vid basal demensutredning och MRT vid utvidgad utredning [9].

Kognitiv svikt kan också vara sekundär till försämrade kärlförsörjning i hjärnan på grund av arterioskleros, vilket kan ge vaskulär demens. Det anses vara den näst vanligaste demenssjukdomen efter Alzheimers sjukdom och ses hos ungefär 30 procent av alla demenssjuka. Andra neurodegenerativa sjukdomar med kognitiv svikt är frontotemporala demenssjukdomar och Lewykroppsdemens. Kognitiv svikt kan även förekomma vid tex depression och som följd av hjärntumör eller hjärnblödning. DT och framför allt MRT ger värdefull information i dessa fall. De vaskulära skadorna som finns i den vita substansen ses tydligt på MRT och, om de är tillräckligt stora, även på DT. I kriterierna för vaskulär demens ingår bedömning av vit substans samt förekomsten av genomgången ischemi eller blödning.

Morfologisk hjärnavbildning är självklart nödvändig för diagnostik i de fall där den kognitiva svikten orsakas av andra patologiska förändringar som tumör, subduralblödning, normal-



**Figur 1.** MTA-graderna 0 (A), 1 (B), 2 (C), 3 (D) och 4 (E).

## SAMMANFATTAT

**Ökad kunskap om demenssjukdomar** leder till att de diagnostiska kriterierna förändras. Diagnostiken kan förbättras med hjälp av hjärnavbildningsfynd. **Med datortomografi (DT)** och magnetisk resonanstomografi (MRT) kan medial temporallobatrofi, global cerebral atrofi och förändringar i vit substans visualiseras och kvantifieras.

**För att ge optimal information** om dessa förändringar krävs ett strukturerat radiologiskt DT-/MR-utlåtande.

**Imaging Cognitive Impairment Network (ICINET)** har som huvudmål att föreslå ett standardiserat MRT-protokoll och kliniska utvärderingsverktyg (visuella skattningsskalor för MRT och DT).

**FAKTA 1. Radiologiskt utlåtande**

Radiologiskt utlåtande vid demens bör omfatta följande:

- Sulci (generell eller lokal vidgning, GCA-grad med förklaring)
- Ventriklar (vidd)
- Medial temporallobatrofi (grad enligt Scheltens skala, med förklaring)
- Förändringar i vit substans (grad enligt Fazekas skala, med förklaring)
- Infarkter (storlek, läge)

- Andra förändringar (expansivitet, normaltryckshydrocefalus, subduralhematom etc)
- Jämförelse med tidigare undersökningar (framför allt progress av atrofi)
- **Bedömning:** Sammanfattning av fynden med tolkning i relation till klinisk misstanke och andra utförda undersökningar, t ex PET (glukosomsättning) eller SPECT (regionalt blodflöde).

tryckshydrocefalus och liknande tillstånd. Som nämnts finns nu evidens för att atrofi i de mediala temporalloberna utgör ett tidigt tecken på Alzheimers sjukdom. I en SBU-rapport om demenssjukdom framkom att radiologisk undersökning av hjärnan med MRT signifikant ökade den diagnostiska säkerheten vid Alzheimers sjukdom. Även om samma goda evidensläge inte rapporterades för skador i vit substans [10] visar ett stort antal rapporter från den sameuropeiska studien LADIS (leukoaraiosis and disability) att förekomst av skador i den vita substansen utgör en ökad risk för bla kognitiv svikt [11]. Även uppskattning av kortikal atrofi bör ingå i den radiologiska bedömningen då specifik regional atrofi kan förekomma vid flera demenstillstånd, t ex frontal atrofi vid frontallobdemens och parietal atrofi hos yngre patienter med Alzheimers sjukdom.

**Strukturerad bedömning av DT och MRT**

För att ge klinikern optimal information krävs en strukturerad bedömning av bilderna med beskrivning av fynden i utlåtandet. Vidden på fårör och ventriklar, grad av medial temporallobatrofi, grad av vitsubstansförändring samt förekomst av infarkter, expansiviteter eller andra förändringar som kan ge sekundär demens måste beskrivas. Jämförelse med tidigare radiologiska undersökningar är mycket viktig, eftersom relativt snabb progress av atrofi kan stärka misstanken om neurodegenerativ demenssjukdom.

**Imaging Cognitive Impairment Network (ICINET)**

Imaging Cognitive Impairment Network (ICINET) bildades i december 2010 i samarbete mellan Karolinska institutet och Uppsala universitet. I dag är flera av universiteten i Sverige med i ICINET, och även universitet i Norge deltar i nätverket. Det primära målet för nätverket är att standardisera MRT-protokoll och de kliniska utvärderingsverktyg (visuella skattningsskalor för MRT/DT) som finns för demensutredningar.

**ICINET-rekommendationer för MRT-protokoll**

Tre sekvenser rekommenderas ingå i ICINET-protokollet: En T1-viktad 3D-sekvens för att detektera strukturella förändringar, en T2-viktad FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-sekvens och en T2-viktad turbospinnkosekvens för att påvisa andra patologiska förändringar, i första hand förändringar i vit substans. Protokollet bygger på sekvenser som är framtagna för ADNI (Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative) [12], en stor multicenterstudie i Nordamerika. Sekvenserna är speciellt framtagna för att ge jämförbara resultat mellan MR-kameror av olika märken (Siemens, General Electric och Philips).

**ICINET-rekommendationer för skattningsskalor**

Internationellt vedertagna och validerade skattningsskalor finns för att uppskatta graden av medial temporallobatrofi, global atrofi och förändringar i vit substans. Användning av dessa skalor skulle leda till mer enhetlig bedömning av radiolo-

giska fynd vid demensutredning och rekommenderas därför.

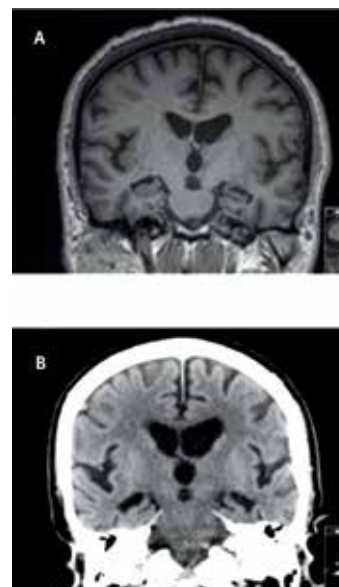
**Medial temporallobatrofi (Scheltens skala).** En metod för att visuellt uppskatta graden av atrofi i mediala temporalloben, MTA, togs fram av Philip Scheltens forskningsgrupp i Amsterdam 1992 [13, 14]. Bedömningen av den mediala temporallobatrofin sker vid denna metod genom att uppskatta forma och storlek, utan att mäta några strukturers storlek eller volym. Hippocampus höjd bedöms. Även vätskespalten ovanför hippocampus bedöms avseende vidd. Vätskespalten utgörs av fissura choroidea mediallyt och sidoventrikelns temporalhorn lateralt i olika position.

Bedömningen sker enligt en femgradig skala, 0–4, där MTA 0 och MTA 1 visar normala förhållanden och MTA 2–4 ökande grad av atrofi. MTA 2 är patologiskt hos patienter yngre än 70 år och MTA 3 är patologiskt hos alla patienter under 80 år, medan MTA 4 alltid måste uppfattas som patologiskt oavsett patientens ålder (Figur 1) [15].

Metoden togs ursprungligen fram för bedömning av MR-bilder men kan även användas för bedömning av medial temporallobatrofi med dagens DT-teknik och för jämförelse mellan MRT och DT [16] (Figur 2). Resultat från denna metod har visats vara signifikant korrelerade med manuella mätningar av hippocampus [15], och sensitiviteten och specificiteten är jämförbara med automatiska metoder för volymbereäkningar och mätning av kortikal tjocklek [17]. När det gäller reliabilitet (intra- och inter-) över tid är den mycket hög för en erfaren bedömare. Dock är reliabiliteten något lägre mellan två bedömare om de inte arbetar tillsammans. Den är också starkt beroende av erfarenhet hos bedömare [18].

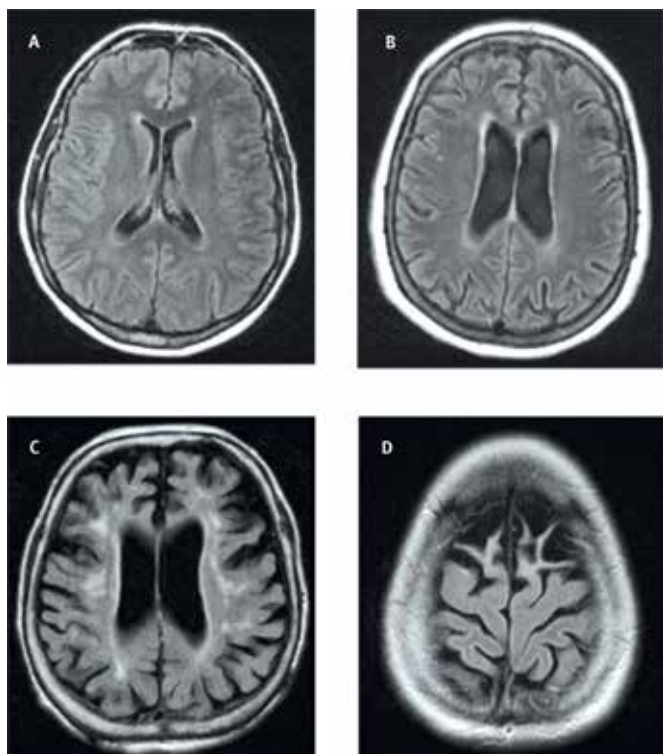
**Global kortikal atrofi, GCA.** Visuellt bedömning av kortikal atrofi speglar inte bara den totala cerebrala atrofigraden utan även den lobära och den regionala atrofigraden. Vidgning av sulci på MR eller DT kan vara sekundär till atrofi av kortex och/eller vit substans, varför beteckningen kortikal atrofi egentligen endast bör användas när man mäter tjockleken på kortex. Vidgning av sulci och volymförlust av gyri bedöms enligt en 4-gradig skala, GCA 0–3 [19]. Normala förhållanden utan vidgning av sulci är GCA 0, lätt vidgning av sulci är GCA 1, volymförlust i gyri är GCA 2 och uttalad vidgning av sulci med uttalad volymförlust är GCA 3 (Figur 3).

**Förändringar i vit substans (Fazekas skala).** Av flera publicerade skalor för visuell gradering av förändringar i vit substans i hjärnan är en modifierad version av Fazekas ursprungliga skala enklast [20], varför vi rekommenderar den för klinisk bedömning vid DT och MRT. Grad 0 har ingen eller enstaka punktformig förändring i vit substans och grad 1 har multipla punktformade förändringar i vit substans, som kan ses i alla åldrar och är vanliga hos patienter äldre än 65 år. Förekomst av ett litet antal sådana förändringar saknar oftast klinisk betydelse. Grad 2 innebär begynnande sammanflytning (konflu-

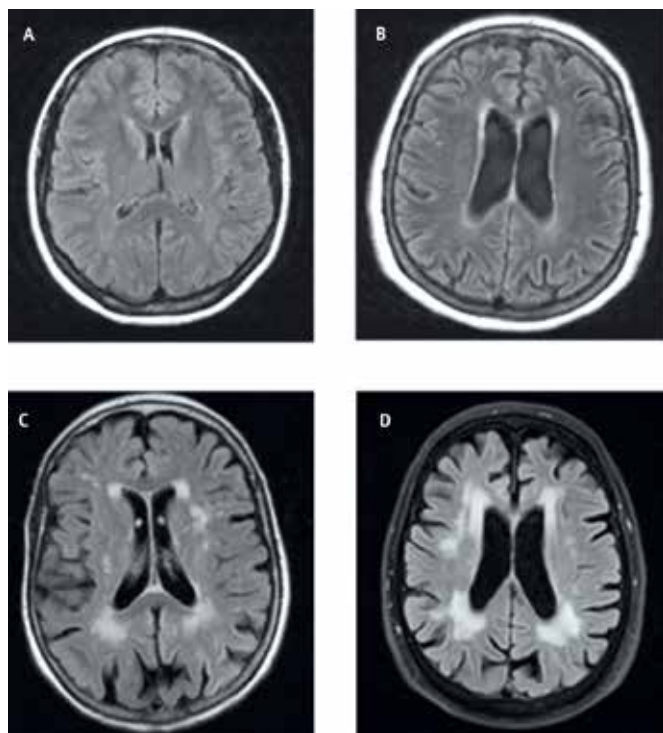


**Figur 2.** MR från år 2009 (A) och DT från år 2012 (B) på samma patient med diagnosen Alzheimers sjukdom. Notera progress av såväl medial temporallobatrofi som ventrikeldilatation.

## KLINIK &amp; VETENSKAP ÖVERSIKT



**Figur 3.** Global kortikal atrofi: GCA 0 (A), GCA 1 (B), GCA 2 (C) och GCA 3 (D), endast bifrontalt.



**Figur 4.** Förändringar i vit substans: grad 0 (A), grad 1 (B), grad 2 (C) och grad 3 (D) enligt modifierad Fazekas skala.

ens) av punktformade förändringar och grad 3 konfluerande förändringar. Grad 2 betraktas som patologiskt hos patienter yngre än ca 70 år medan grad 3 alltid är patologiskt (Figur 4).

### Sammanfattande bedömning av radiologiska fynd

Förutsatt att undersökningen har utförts som ett led i utredning av demens bör en beskrivning av fynden med hjälp av ovan beskrivna skattningsskalor följas av en bedömning av om fyn-

den är patologiska eller inte. Atrofi av mediala temporalloberna kan stödja en klinisk misstanke om Alzheimers sjukdom, i synnerhet om det föreligger progress jämfört med tidigare. Observera dock att atrofi av mediala temporalloberna även kan förekomma vid andra sjukdomar än Alzheimers sjukdom, tex Lewykroppsdemens och frontotemporal demens. Vaskulär kognitiv svikt kan anses vara osannolik om det saknas tecken på cerebrovaskulära skador i form av förändringar i vit substans eller tecken på genomgången ischemi eller blödning. Blandform av vaskulärt utlöst kognitiv svikt och Alzheimers sjukdom förekommer. Bedömningen ska vara en sammanfattning av fynden med tolkning i relation till klinisk misstanke och andra utförda undersökningar, tex PET (glukosomsättning) eller enfotonstomografi, SPECT (regionalt blodflöde).

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Tack till alla medlemmar i ICINET, Imaging Cognitive Impairment Network, som står bakom förslaget i denna artikel.*

### REFERENSER

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Glennier GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885-90.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(12):4245-9.
- Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathol.* 1991;1(4):279-86.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
- Westman E, Simmons A, Muehlboeck JS, et al. AddNeuroMed and ADNI: Similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America. *Neuroimage.* 2011;58(3):818-28.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-92.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
- Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 - stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-5-1>.
- Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009;339:b2477.
- Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging.* 2005;16(6):427-37.
- Jack CR, Jr, Bernstein MA, Fox NC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(4):685-91.
- Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995;242(9):557-60.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in »probable« Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(10):967-72.
- Cavallin L, Bronge L, Zhang Y, et al. Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly non-demented population. *Acta Radiol.* 2012;53(5):573-9.
- Barkhof F, Bronge L, Henneman WJ, van der Flier WM, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology.* 2009;253(1):174-83.
- Westman E, Cavallin L, Muehlboeck JS, et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011; 6(7):e22506.
- Cavallin L, Löken K, Engedal K, et al. Overtime reliability of medial temporal lobe atrophy rating in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012; 53(3):318-23.
- Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, et al. Neuroimaging in dementia. New York: Springer; 2011.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32(6):1318-22.

## ■ KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

### ■ SUMMARY

New guidelines on care in dementia from the Swedish National Board of Health and Welfare emphasize that brain imaging should be included in the standard diagnostic evaluation. Evidence supports the importance of regional/global atrophy and white matter changes in dementia. However, the use of imaging in dementia evaluation is often sub-optimal, urging optimization of clinical imaging practice. Imaging Cognitive Impairment Network (ICINET) is a network between some of the largest Swedish and Norwegian university hospitals. The network's aims are to standardize the radiological evaluation and reporting of structural MRI/CT and to propose a suitable MRI protocol, which has the potential to be harmonized across sites. The importance of efficient clinical imaging practice in dementia will continue to increase with increasing numbers of dementia investigations. To maximize the gain from clinical imaging assessments, an optimized MRI/CT protocol and a structured radiological assessment and report are required.