

Nya behandlingsmöjligheter vid stroke inom en snar framtid

■ Kunskap om hjärnskadans utveckling baseras huvudsakligen på initiala djurexperimentella studier som sedan oftast kunnat konfirmeras hos stokedrabbade patienter. Vid start av akut fokal cerebral ischemi startar en komplex kedja av patofysiologiska händelser i utsatt hjärnregion som antingen kan progrediera till en irreversibel hjärnskada eller återfå sin funktion antingen spontant eller genom olika typer av intervention. Celldöd eller överlevnad i utsatt område bestäms främst av grad och duration av blodflödesreduktion samt känslighet av de olika celltyperna inom afficerat område.

Ischemiska penumbran – räddningsbart område

Penumbrakonceptet definierades först som en fokala hjärnregion försörjd med blodflöde inom en övre funktionell transmittortröskel och en lägre membrantröskel. Denna strikta definition har ersatts av en mer generell tillämpning, där penumbran anses som funktionellt nedtryckt, strukturellt intakt men framför allt potentiellt räddningsbar, dvs i en sorts törnosömn. Funktionella och metaboliska studier har visat på en komplex bild av olika blodflödeströskelvärden [1, 2] (Figur 1). Hämmad proteinsyntes med selektivt gennuttryck av tidiga responsgener ses redan vid halverat blodflöde medan anaerob glykolys, laktatansamling med vävnadsacidosis och hämmad mRNA-syntes ses vid blodflöde mindre än 40 procent som följs av glutamatfrisättning och ATP-minskning (Figur 1). Vid blodflödesminskning i skadedrabbat område till mindre än 20 procent av normalt flöde försvinner spontan elektrisk aktivitet och neurotransmissionen upphör [1, 2], medan jonläckage över cellmembran inträffar vid ett blodflöde som är mindre än ca 10 procent av det normala (Figur 1). Förekomst och utbredning av penumbra efter stroke kan visualiseras kliniskt som mismatch vid diffusions-perfusionsmagnetresonanstomografi (MRT)-undersökning eller med positronemissionstomografi (PET) [3].

Olika patofysiologiska tidsfönster

Nyligen data visar på att olika viktiga patofysiologiska mekanismer [4] med negativ respektive positiv inverkan på hjärnskadans utbredning och omfattning inträffar vid olika tidsintervall efter start av ischemisk skada (Figur 2). Upptagna mekanismer gör inte anspråk på att vara fullständiga, utan redovisas i stället som ett nytt sätt att betrakta hjärnskadans utveckling och hjärnans möjlighet till reparation och läkning. Det urakuta tidsfönstret startar omedelbart efter ischemistart och är



SAMMANFATTAT

Den ischemiska penumbran är ett funktionellt nedtryckt, strukturellt intakt och potentiellt räddningsbart område i hjärnan efter stroke.

Flera patofysiologiska händelser gör sig gällande under olika tid efter stokedebut.

Nya lovande kliniska behandlingsmöjligheter hägrar inom en inte alltför avlägsen framtid vad gäller strokeomhändertagande, bl a hemikraniektomi till yngre stokedrabbade med malign mediainfarkt, hjärnkyla efter stroke, constraint-induced therapy (CIT), sjukgymnastik antingen förstärkt med sympatomimetika (amfetamin) eller med anestesi av skuldra och överarm för att förbättra kronisk paretisk handfunktion.

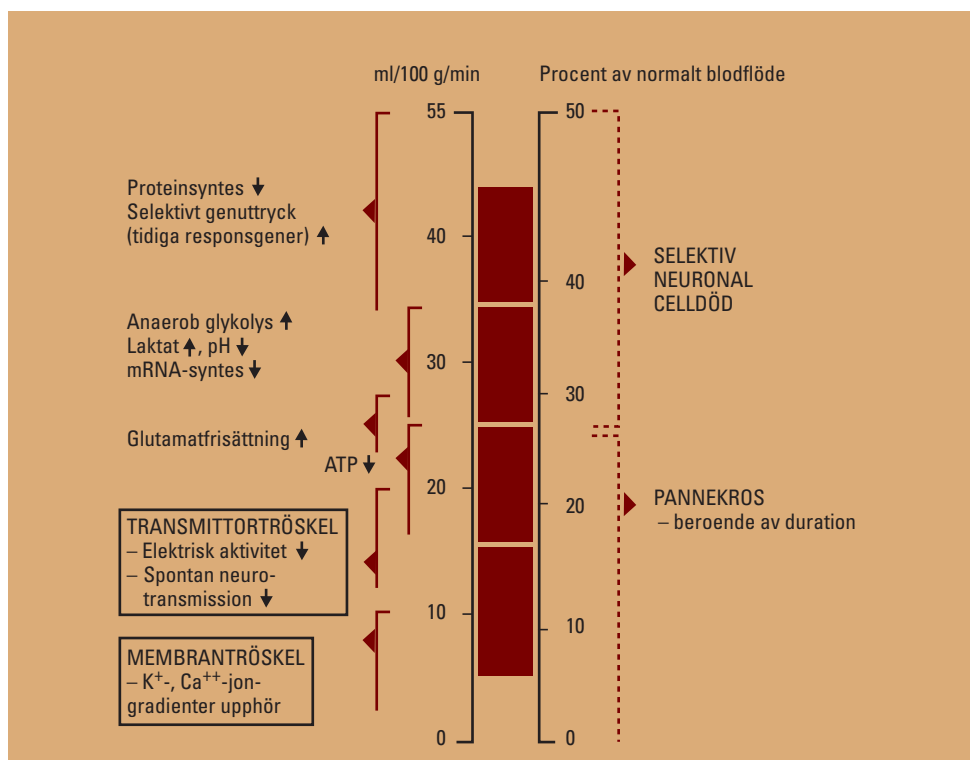
I ett framtidsperspektiv finns tillämpning av lovande djurexperimentella resultat om nybildning av nervceller spontant efter stroke (endogen neurogenes) eller exogent tillförda stamceller inplanterade direkt alternativt migrerande till penumbran, där differentiering till funktionella neuron eftersträvas. Säkerhetsaspekter måste kartläggas i detalj, speciellt för att minimera risken för tillförda stamceller att tumöromvandlas.

Serie slaganfall/stroke

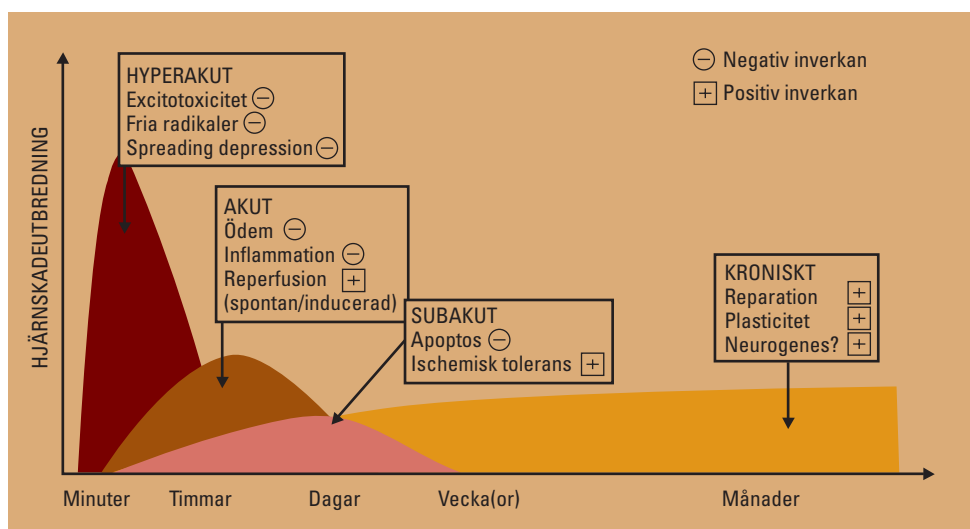
Gästredaktör: Per Wester

Se tidigare artiklar i serien i nr 44/2003.

mest framträdande under de första två till tre timmarna. Den ischemiska kaskaden omfattar främst frisättning och minskat återupptag av glutamat och andra excitatoriska aminosyror (Figur 3). Dessa neurotransmittorer binder till sina specifika receptorer AMPA, kainat och NMDA, som medför att natrium och kalcium strömmar in i avsevärd mängd postsynaptiskt. Kalciumansamlingen triggar dels mitokondrier att starta apoptos, dels olika enzymssystem (proteaser och fosfolipaser) att ak-



Figur 1. Tröskelvärden för olika patofysiologiska skeenden vid blodflödesminskning i samband med stroke. Blodflödeströklarna anges i ml/100 g/min och som procent av normalt blodflöde.



Figur 2. Patofysiologiska tidsfönster (modifierat från Dirnagl och medarbetare [4]). Figuren visar hur olika patofysiologiska mekanismer påverkar hjärnskadans omfattning vid olika tidsintervall efter start av stroke.

tiveras till fortsatt skadeverkan via bildning av neuronal kväveoxid, generering av fria radikaler med skador på cytoskeletala proteiner. Nyliga data tyder på att s k spreading depression, dvs spridning av depolarisationer i cortex, också sker hos människa efter stroke (intracerebral blödning) [5]. Vid spreading depression utsätts cellerna för kraftigt ökade krav på energi och metabolism, vilket hos de ischemiska skadedrabbade cellerna inte är möjligt på grund av blodflödesbrist.

Under efterföljande akuta tidsfönster med tidig start och med duration upp till flera dagar dominerar inflammation och ischemiskt ödem, där den extracellulära komponenten ligger bakom infratentoriell inklämning, som är den vanligaste orsaken till tidig död hos patienter med omfattande hjärnskada, exempelvis malign mediainfarkt. Under detta tidsfönster förekommer ofta spontan reperfusion, dvs blodflödesåterhämtning till drabbat område. Den spontana reperfusionsen förekommer hos ca 20 procent av ischemiska strokepatienter inom 24 timmar, hos en tredjedel inom 48 timmar och hos 80 procent inom

en vecka [6, 7]. Man kan tycka att återställande av blodflöde vid dessa tidpunkter är en alldeles för sent insatt åtgärd för att kunna hindra celldöd hos de ischemiska nervcellerna – så är fallet vid uttalad grav ischemi – men ny kunskap tyder på att nervceller utsatta för moderat men kritisk blodflödesreduktion i vissa fall kan vara räddningsbara även efter flera dygn [3, 8]. Bakomliggande mekanismer till spontan reperfusion kan vara spontan vittring av tromboemboliskt material, som kan underlättas när det ischemiska hjärnödemet går tillbaka, samt kärlnybildning (angiogenes), där nya data visar att angiogenes kan uppträda redan efter två till tre dygn efter ischemistart [9].

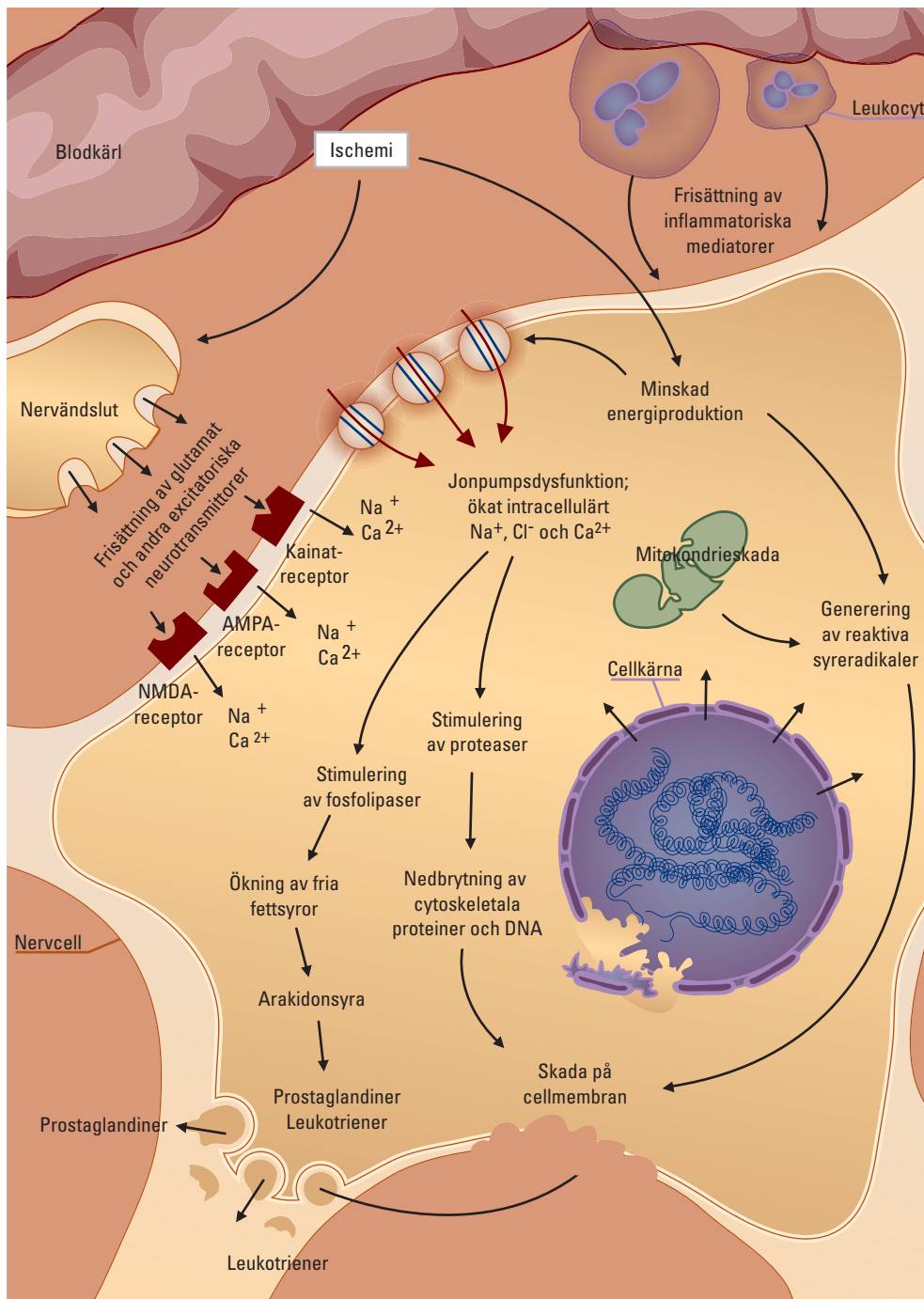
Under det subakuta tidsfönstret dör celler till följd av programmerad celldöd (apoptos), som dock initierats långt tidigare. Celldöd till följd av energikrävande apoptos eller passiv nekros har många gemensamma nämnare och är inte så distinkt skilda som tidigare ansågs vara fallet [10]. Under detta subakuta tidsfönster finns både djurexperimentella och vissa kliniska belägg för att celler kan bli ischemiskt toleranta. Kli-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS



Figur 3. Den ischemiska kaskaden vid akut ischemisk stroke under urakut, akut och subakut fas (reproducerad med tillstånd från *N Engl J Med* 2000;343:710-22).

niskt kan detta inträffa hos en patient som haft en eller flera TIA som efter något/några dygn åtföljs av en stroke, som då får mindre allvarliga konsekvenser [11, 12].

Slutligen finns det kroniska patofysiologiska tidsfönstret, som startar tidigt, efter någon eller ett par dagar efter skadedebut, och sedan pågår under veckor och ett flertal månader. De positiva mekanismer som uppträder under denna fas är dels reparation av skadade celler i drabbat område relativt tidigt, dels plasticitet, vilket är hjärnans förmåga att förändras till följd av utifrån kommande stimuli eller av vår egen tankeverksamhet [13].

Sandwichmodell med adderande skademekanismer

Ett komplementärt patofysiologiskt synsätt föreslaget av Tadeous Wieloch och medarbetare [14] i Lund är att olika mekanismer adderar sig till varandra och resulterar i att ett trös-

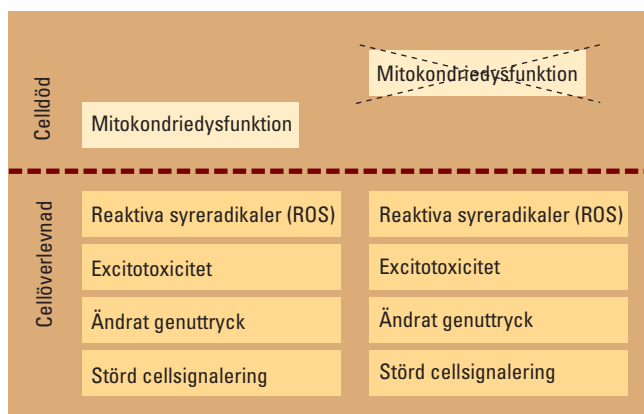
kelvärde överskrids med celledöd som följd (Figur 4). Om man kan behandla en skademekanism fullt ut alternativt många lite grann kan detta leda till att den samlade skadebördan inte når upp till den irreversibla tröskeln, och cellerna inom drabbat område kan därmed räddas.

Hemikraniektomi mot hjärnödem

Malign mediainfarkt innebär en omfattande ischemi inom arteria cerebri medias försörjningsområde till följd av framför allt omfattande ischemiskt ödem, framför allt av vasogen karaktär, som medför hemiparalys och déviation conjugée och sedermera sänkt vakenhetsgrad, olikstora pupiller (anisokori) följt av vidgade ljusstela pupiller bilateralt [15]. Hos yngre (<60 år) biologiskt vitala individer finns erfarenheter framför allt från Heidelbergs neurointensivvårdsklinik för strokepatienter med hemikraniektomi, vilket innebär att skallbenet mot-

Tabell 1. Exempel på framtida behandlingsmöjligheter vid stroke.

Behandling	Utförande	Resultat/kommentar
Hemikraniektomi – akut–subakut skede	Stor del av skallbenet ipsilateralt avlägsnas för att minska på intrakraniella trycket hos yngre (<60 år) patienter med malign mediainfarkt	Lovande data från öppna studier jämfört med historiska kontroller Data från randomiserade kliniska prövningar saknas men är på gång
Hjärnkyla – under akut–subakut skede	33°C under intensivvård 35,5°C + petidin till vakna strokepatienter	Effektivt vid hjärnskador efter hjärtstopp Flera randomiserade prövningar vid ischemisk stroke pågår
Akupunktur – i kroniskt skede	Sensorisk stimulering i paretisk arm med akupunktur jämfört med annan hudstimulering	Ingen positiv effekt jämfört med placebo
Constraint-induced therapy (CIT) – i kroniskt skede (efter veckor–månader)	Immobilisering av icke-paretisk arm, intensiv träning av paretisk arm och hand	Lovande data, fler studier krävs för att finna optimala förhållanden
Sjukgymnastik + amfetamin i kroniskt skede (efter veckor–månader)	Förstärkt träningseffekt	Lovande data, randomiserade kliniska prövningar pågår, säkerhetsdata viktiga
Sjukgymnastik + anestesi i kroniskt skede (>1 år)	Anestesi av skuldra + överarm hos patienter med kronisk pares i övre extremitet; handträning	Preliminära lovande data, randomiserad klinisk prövning pågår
Nybildning av egna nervceller efter stroke – subakut skede	Behandling med exempelvis tillväxtfaktorer för att stimulera till ökad och förbättrad neurogenes	Nyligen publicerade lovande djurexperimentella studier. Inga kliniska studier ännu
Stamcellsbehandling – subakut–kroniskt skede?	Stamceller injicerade i eller utanför skadeområdet. Målsättning att stamcellerna uppsöker skadedrabbat område och differentieras till funktionella nervceller med förbättrad klinisk återhämtning	Nyligen publicerade lovande djurexperimentella studier Säkerhetsstudier (i liten skala) initierade på människa Säkerhetsaspekter essentiella för att minimera risk för bl a tumöromvandling



Figur 4. Skademekanismer vid stroke. Figuren visar sandwichmodellkonceptet vid akuta hjärnskador [14], där skademekanismer läggs till varandra upp till ett tröskelvärde över vilket skadorna blir irreversibla om de inte behandlas (vänster kolumn). Genom att behandla en komponent, exempelvis mitokondriedysfunktion, kan man undvika att den irreversibla skadetröskeln nås, och cellerna inom drabbat område kan repareras.

svarande ena hemisfären sågas upp och avlägsnas temporärt för att minska på intrakraniella trycket [15]. Naturalförloppet hos patienter med malign mediainfarkt har tidigare rapporterats som mycket allvarligt med ca 80 procents dödlighet. Med hemikraniektomi har dödligheten (letaliteten) kunnat minskas till knappt 30 procent [15]. Problemet med dessa jämförelser är att de är retrospektiva och görs med historiska kontroller. Hemikraniektomibehandling vid malign mediainfarkt betraktas av många som en lovande behandlingsmöjlighet, som dock för närvarande saknar vetenskapligt underlag [16].

Åtminstone en öppen randomiserad klinisk prövning pågår, där hemikraniektomibehandling jämförs med vård på modern neurointensivvårdsavdelning och vård på icke-intensiv strokeenhet [17]. En annan behandling som testats av Heidelberggruppen i öppna icke-randomiserade studier är nedkylning under intensivvårdsförhållanden till 33°C under 48–72 timmar [18], vilket resulterat i till synes bättre resultat jämfört med historiska kontroller, men med sämre letalitetssiffror än vid hemikraniektomi [19]. (Tabell 1)

Behandling med hjärnkyla

Extern nedkylning till ca 33°C i 12–24 timmar givet på intensivvårdsavdelning har visat mycket lovande resultat hos återupplivade komatösa patienter efter hjärtstopp [20, 21]. Hos trombolysbehandlade ischemiska strokepatienter testades säkerhet och genomförbarhet av kylbehandling under intensivvård med hjälp av kyltäck och sprittvättning [22] eller med en intravasal kateter placerad i vena cava inferior via vena femoralis. Dessa patienter är sövda på intensivvårdsavdelning, vilket omöjliggör vanlig klinisk övervakning, tidig mobilisering m m. En alternativ extern kylbehandling är nedkylning till 35,5°C med kyltäck, som kan ges till vakna strokepatienter på vanlig strokeenhet [23] med petidinbehandling mot kylinducerad frossa. Den skandinaviska multicenterstudien NOCSS (Nordic Cooling Stroke Study) syftar till att testa effekt av sådan kylbehandling insatt på ischemiska strokepatienter inom 6 timmar från symtomdebut [17].

Stimulering av hjärnans reparation och plasticitet

Det är sedan länge känt att patienter med stroke spontanförbättras efter några kritiska dygn. Förbättringen innefattar samtliga modaliteter och sker i regel snabbast initialt för att sedan alltmer plana ut [24]. Viss förbättring ses även efter

ANNONS

ANNONS

3–6–12 månader, och ibland även senare, efter hjärnskadadebut. Ett forskningsområde som kommer alltmer i fokus är om och hur hjärnskadans läkning, reparation och plasticitet kan förbättras. Hjärnans plasticitet kan bl a studeras som ändrad kortikal representation efter sensoriskt inflyde, erfarenhet och träning samt efter olika hjärnskador [13]. Akupunktur har prövats i ett antal kliniska prövningar [25], av vilka två väl genomförda studier i Sverige var utan några positiva resultat jämfört med en god förväntningseffekt (placebo) [26, 27].

»Constraint induced therapy«. Exempel däremot på terapi med klart lovande effekt är »constraint induced therapy« (CIT) efter stroke, som innebär att den friska sidans arm och hand immobiliseras, och patienten får under en begränsad tid, 1–2 veckor, intensivrehabiliteras bara med sin afficerade arm och hand [28]. CIT har även tillämpats på patienter med kronisk afasi i en pilotstudie med preliminärt lovande effekt [29]. Även om CIT-behandling tycks mycket lovande saknas fortfarande tillräckliga data för att med säkerhet kunna fastställa för vilka patienter, i vilken fas och med vilken intensitet och duration CIT lämpar sig.

Förstärkt sjukgymnastik. Ett annat exempel på möjlig framtida terapi är sjukgymnastik som kombineras med den sympatomimetiska substansen D-amfetamin. Kliniska prövningar från bl a Sverige [30] indikerar hittills positiva resultat men måste kompletteras med nu pågående större studier [17]. I ytterligare ett lovande exempel på förstärkt sjukgymnastik prövas effekten av anestesi av motorik och sensorik i skuldra och överarm med träning av handfunktion i kronisk fas (>12 månader efter initial skada) [31].

Stimulering av endogen neurogenes. I ett perspektiv ytterligare längre bort diskuteras möjligheten att påverka hjärnans läkning efter stroke genom att stimulera hjärnans egen nybildning av nervceller (endogen neurogenes). I djurexperimentella studier har vi nyligen funnit att endogena nervceller nybildas efter ischemisk stroke i det kortikala penumbraområdet hos vuxen råtta [32, 33]. Endogen neurogenes sker också i striatum som drabbats av stroke [33–35]. Ökad neurogenes ses inom icke-strokedrabbade hjärnregionerna gyrus dentatus i hippocampus och i subventrikulära zonen efter ischemisk stroke [34–36], dvs där neurogenes sker även i normala fall.

Transplantation av stamceller. Ett alternativ till att stimulera endogen neurogenes är att tillföra stamceller antingen direkt i skadeområdet eller utanför detta med sikte på att dessa söker upp penumbran och där utmognar till funktionella nervceller. Transplantation med embryonala stamceller från mus (MHP36-celler) till vuxna strokedrabbade råttor visar att många av dessa celler migrerar till penumbran, där vissa differentieras till nervceller [37], andra transplanterade celler migrerar dock inte alls eller vandrar åt icke-ischemisk hemisfär [38]. Fetala striatala celler från gris (LGE-celler) transplanterade till skadedrabbat striatum på råtta överlevde, och vissa differentierades till nervceller med nervändslut [39]. Forsök med LGE-cellsbehandling har inletts till strokepatienter i stabilt skede med skada i basala ganglier där säkerhet testas [39]. Patienter med ischemisk strokelesion inom basala ganglier 6 månader till 6 år tidigare transplanterades i skadeområdet med celler från en embryonal human prekursorcellinje (2–6 miljoner NTera2N-celler) som åtföljdes av 9 veckors ciklosporin-behandling. Under 18 månaders uppföljningstid noterades inga uppenbara sidoeffekter relaterade till transplantation eller kirurgi, sex patienter förbättrades kliniskt och sex av elva patienter uppvisade förbättrat glukosupptag mätt med PET [40]. En uppföljande studie omfattande 18 patienter pågår för när-

varande [39]. En annan celltyp som rönt intresse är mesenky-mala stromaceller från benmärg (BMSC), som visat sig kunna passera blod–hjärnbarriären och ansamlas i penumbra-regionen efter stroke på råtta där vissa celler differentieras till endotelceller, glia och neuron [41].

Kartläggning av säkerhetsaspekter. Positiva behandlingsresultat kan till stora delar förklaras av stimulerad bildning av tillväxtfaktorer och trofiska faktorer från hjärnans egna celler. BMSC har nyligt visats öka endogent uttryck av »vascular endothelial growth factor« (VEGF) med angiogenes samt öka antalet endogena stamceller i subventrikulära zonen [41]. Neurogenes och transplantationsforskning är mycket lovande områden, men åtskillig fördjupad kunskap fordras innan kliniska försök kan initieras i större skala. Säkerhetsaspekter måste kartläggas i detalj, speciellt risken för att tillförda embryonala stamceller tumöromvandlas.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Medlem i Origos kliniska expertgrupp om stroke och AstraZenecas fokusgrupp om trombinhämning. Deltagit i ett flertal fas II–III-neuroprotektionsstudier som koordinatör och prövare, vilka har finansierats av läkemedelsindustrin (dåvarande namn: Astra, Upjohn, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Glaxo Wellcome, Pfizer, Bayer).

Referenser

- Baron JC, von Kummer R, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995;26:2219–21.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391–7.
- Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbin SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002;33:2738–43.
- Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223–30.
- Morley NC, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3): CD003435.
- <http://www.strokecenter.org/trials/index.htm>.
- Duncan PW, Lai SM, Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology* 2000;39:835–41.
- Sze FK, Wong E, Or KK, Lau J, Woo J. Does acupuncture improve motor recovery after stroke? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2002;33:2604–19.
- Gosman-Hedström G, Claesson L, Klingensstierna U, Carlsson J, Olausson B, Frizell M, et al. Effects of acupuncture treatment on daily life activities and quality of life: a controlled, prospective, and randomized study of acute stroke patients. *Stroke* 1998;29:2100–8.
- Johansson BB, Haker E, von Arbin M, Britton M, Langström G, Terent A, et al. Acupuncture and transcutaneous nerve stimulation in stroke rehabilitation: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2001;32: 707–13.
- van der Lee JH. Constraint-induced therapy for stroke: more of the same or something completely different? *Curr Opin Neurol* 2001;14: 741–4.
- Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebel P, et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621–6.
- Martinsson L, Wahlgren NG. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* 2003;34:475–81.
- <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00006414>.
- Gu W, Brännström T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1166–73.
- Jiang W, Gu W, Brännström T, Rosqvist R, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after transient middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2001;32:1201–7.
- Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal re-

- placement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8:963-70.
35. Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat fore-brain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol* 2002;52:802-13.
 37. Veizovic T, Beech JS, Stroemer RP, Watson WP, Hodges H. Resolution of stroke deficits following contralateral grafts of conditionally immortal neuroepithelial stem cells. *Stroke* 2001;32:1012-19.
 38. Modo M, Stroemer RP, Tang E, Patel S, Hodges H. Effects of implantation site of stem cell grafts on behavioral recovery from stroke damage. *Stroke* 2002;33:2270-8.
 39. Savitz SI, Rosenbaum DM, Dinsmore JH, Wechsler LR, Caplan LR. Cell transplantation for stroke. *Ann Neurol* 2002;52:266-75.
 40. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, Gebel J, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000;55:565-9.
 41. Harvey RL, Chopp M. The therapeutic effects of cellular therapy for functional recovery after brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:S143-51.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

New treatment modalities for stroke in the near future

Per Wester

Läkartidningen 2003;100:3605-13

The ischemic penumbra is a functionally depressed, structurally intact but potentially salvageable region in the brain following stroke. Several pathophysiological mechanisms dominate during various intervals after stroke onset. New promising clinical treatment possibilities include hemicraniectomy in younger patients with malignant media infarction (albeit no RCT data available as today); brain cooling during the acute phase; and constraint-induced therapy and physiotherapy enhanced either by psychotomimetics (amphetamine) to improve general function or by anesthesia of the shoulder and upper arm to improve chronic paretic hand function. In a further future perspective, promising results from animal experiments should be clinically translated. Such results include newborn neurons induced in the penumbra spontaneously after stroke (endogenous neurogenesis) or exogenously administered stem cells implanted directly, or alternatively migrating to the ischemic penumbra, where differentiation to functional neurons is hoped for. Several safety aspects are however crucial, especially with regard to minimizing the risk of tumorigenesis after application of exogenous stem cells, and further detailed experimental characterization is essential before large scale clinical trials are initiated.

Correspondence: Per Wester, Dept of Internal Medicine, Strokecenter, Umeå universitetssjukhus, SE-901 87 Umeå, Sweden (per.wester@medicin.umu.se)