

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).

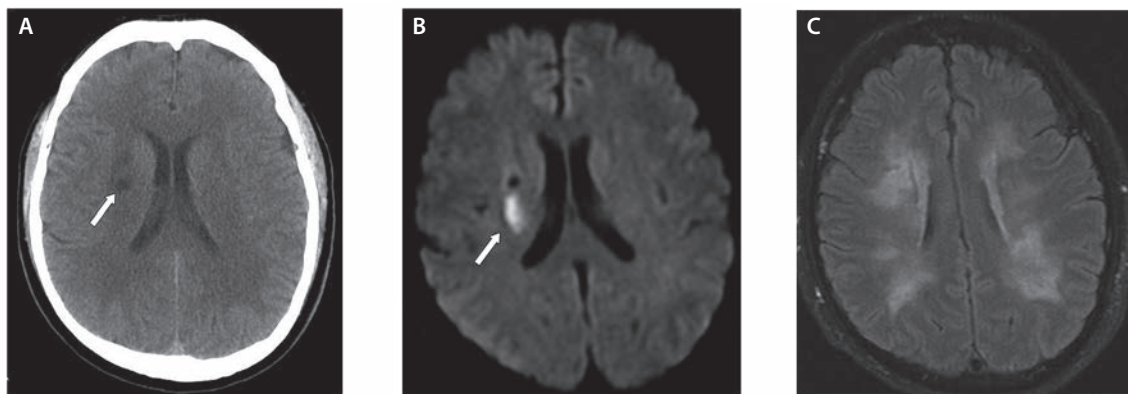
Enligt det internationella STRIVE-konsortiet (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) innefattar de neuroradiologiska MRT-fynd vid småkärlssjukdom utöver subkortikala infarkter vitsubstansförändringar (figur 1), mikrohemoragier, förstörade perivaskulära rum och atrofi (1). Subkortikal 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 mikrohemoragier 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 förstås väsentliga även för småkärlssjukdom, men patofysiologin vid småkärlssjukdom är ändå annorlunda än i stora och medelstora kärl. Den innefattar utöver arterioskleros även endoteldysfunktion, 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 småkärslssjukdom, vilket har försvårat tolkningen av resultat.

Under de senaste åren har det utvecklats metoder för att upptäcka begynnande neuro-radiologiska fynd förenliga med småkärslssjukdom 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 småkärslssjukdomens 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 börda av småkärslssjukdom 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 småkärslssjukdom trots sin unga ålder (13). Dessutom har patienter med typ 1-diabetes utan neurologiska symtom i flera fall konstaterats ha tecken på latent småkärslssjukdom (14).

Om en yngre patient med etablerad etiologi för stroke har tecken på småkärslssjukdom, är det bäst att även då göra de ovannämnda 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 hemorragiriskerna.

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 dagligen 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 hemorragiriskerna 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 hemorragiriskerna 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 ≤ 120 mmHg jämfört med nivån ≤ 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 småkärslssjukdom.

Intravenös trombolys	– Enligt allmänna föreskrifter: om NIHSS minst 3, högst 4,5 timmar gått efter symtomdebut och inga kontraindikationer finns. – Långt framskriden småkärslssjukdom (t.ex. konfluerande vitsubstansförändringar) är inte absolut kontraindikation. Risken ska bedömas individuellt.
Antitrombotisk behandling	– Om symtompöäng NIHSS* högst 3: DAPT** (acetylsalicylsyra + klopido­gel) i 21 dagar och därefter klopido­gel. – Om NIHSS minst 4: klopido­gel ensamt eller acetylsalicylsyra + dipyridamol.
Antikoagulation	– Cerebral amyloidangiopati är kontraindikation för antikoagulation. – I övrigt sätts antikoagulation in enligt allmänna föreskrifter.
Behandling av högt blodtryck	– Enligt allmänna föreskrifter. Viktigt att behandla tidigt när det behövs, redan i medelåldern i förebyggande syfte. – Å andra sidan försiktighet i behandling av patienter som redan har konfluerande vitsubstansförändringar för att undvika hypotoni.
Livsstilsinterventioner	– Motionsrekommendation uppdaterad av WHO 2020: 150–300 minuter i veckan.
Annat	– Behandling av dyslipidemi och diabetes enligt allmänna föreskrifter. – Behandling av depression/nedstämdhet med låg tröskel (främst selektiva serotoninåterupptagshämmare). – Vid bekräftad hyperhomocysteinemi sätts homocysteinsänkande behandling in.

* NIHSS; symtompöäng på National Institute of Health stroke scale.

** DAPT; double antiplatelet therapy.

småkärslssjukdom 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 småkärslssjukdom 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 småkärslssjukdom hos framför allt en yngre patient som har en hjärninfarkt orsakad av något annat än småkärslssjukdom, till exempel halskärldsdissektion. Återhämtningen och rehabiliteringen kan nämligen kompliceras av de kognitiva och neuropsykiatriska konsekvenser som associeras framför allt med småkärslssjukdom. Småkärslssjukdom 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 småkärslssjukdom 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

Utan 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 skrämma 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; 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. Asdaghi 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, Gonçalves 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;62:1257–65.
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 Y, Wang Y, 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.
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.
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.