

Susanna Melkas, Kirsi Rantanen, Timo Strandberg, Timo Erkinjuntti ja Hanna Jokinen

Voidaanko aivojen valkean aineen muutoksia ehkäistä?

Aivojen pienten suonten tautiin liittyviä valkean aineen muutoksia voidaan ehkäistä ja jo kehittyneiden muutosten etenemistä hidastaa. Verenpaineen hoitaminen ja tupakoimattomuus ovat keskeisiä, ja ennen kaikkea tulee toimia ajoissa eli ennen mahdollisia laajoja patologisia muutoksia pienissä suonissa. Verenpainetta on syytä mitata ja tarvittaessa hoitaa jo nuoresta aikuisiästä alkaen. Myös kolesterolipitoisuutta pienentävällä hoidolla saattaa olla merkitystä.

Aivojen pienten suonten tautiin liittyvät valkean aineen muutokset on toisinaan saatettu katsoa normaaliksi ikään liittyväksi ilmiöksi. Nuorekin aivoinfarktipotilaan osalta ne on voitu tulkita asiaankuuluvaksi sivulöydökseksi. On kuitenkin tärkeää kiinnittää huomiota löydöksiin, jotka vaikuttavat potilaan ennusteeseen ja kuntoutumiseen. Valkean aineen muutosten riskitekijät ja seuraukset tunnetaan. Näyttöä alkaa olla siitäkin, miten näitä muutoksia voidaan ehkäistä.

Valkean aineen muutokset ovat lakuunainfarktien ohella keskeisin aivojen pienten suonten taudin kuvantamislöydös. Aivojen pienten suonten tauti voi heikentää työikäisenkin tiedonkäsittelyä. Se heikentää myös iäkkäämpien toimintakykyä ja liittyy erilaisiin geriatriisiin oireyhtymiin kuten gerasteniaan (1). Pienten suonten tauti hidastaa kuntoutumista muista aivosairauksista, esimerkiksi aivoinfarktista ja aivovammasta, ja aikaistaa alkavan Alzheimerin taudin kliinisten oireiden ilmaantumista (2). Vaskulaarisen kognitiivisen heikentymisen taustalla voi olla myös suurten suonten tauti, tiedonkäsittelyn kannalta kriittisellä alueella sijaitseva infarkti (strateginen infarkti) tai aivo-verenvuoto.

Kansainvälisen esiintyvyyden perusteella voidaan arvioida, että Suomessa on 250 000

henkilöä, joilla on laaja-alaisia valkean aineen muutoksia eli yleensä jo käytännön toimintakykyyn vaikuttava pienten suonten tauti (3). Valkean aineen muutosten riskitekijöitä ovat ikä, kohonnut verenpaine ja tupakointi. Hyperkolesterolemian aiheuttamasta riskistäkin on näyttöä, kuitenkin osin ristiriitaista (4). Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi myös muutosten laajuus toteamistilanteessa on niiden etenemisen riskitekijä.

Valkean aineen verisuoniperäinen muutos johtuu pienten suonten ahtautumisesta. Ahtautuminen johtaa verenkierron ääreisvastuksen lisääntymiseen, itsesäätelyn häiriöön ja vaihtelevasti tai pysyvästi pienentyneeseen perfuusion (5). Toinen mahdollinen mekanismi on endoteelin ja veri-aivoesteen toimintahäiriö, joka liittyy tulehdukseen, plasmaproteiinien ekstravasaatioon ja perivaskulaarisiin muutoksiin. Glymfaattisen eli glianestekierron löytyminen on tuonut uuden näkökulman mahdollisiin mekanismeihin ja erityisesti perivaskulaaritilojen osuuteen (6).

Pienten suonten vaurion tausta voi olla perinnöllinenkin, mistä esimerkkejä ovat CADASIL-tauti (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) ja Fabryn tauti (lysosomaalinen kertymäsairaus) (7).

Valkean aineen muutosten kuvantaminen

Aivojen pienten suonten tautiin liittyvät valkean aineen muutokset näkyvät pidentyneen signaalin alueina T2-painotteisissa ja FLAIR (fluid attenuated inversion recovery image) -magneettikuvissa. Muutokset luokitellaan kolmiportaisen Fazekasin luokituksen mukaan lieviin, kohtalaiseen ja laaja-alaiseen muutokseen (KUVA) (7).

Tutkimuskäytössä valkean aineen muutosten laajuutta arvioidaan yleisesti volumetrisillä kvantifointimenetelmillä. Kansainvälisessä LADIS-tutkimuksessa (Leukoaraiosis and Disability Study) on osoitettu diffuusiokuvantamista ja multispektraalista magneettikuvaussegmentointia käyttämällä mikrorakenteen muutoksia normaalilta näyttävässä aivokudoksessa jo vuosia ennen näkyviä leesioita ja kliinisiä oireita (8,9). Tällaisten diffuusien muutosten osoitettiin liittyvän kognitiiviseen heikentymiseen kolmen vuoden seurannassa.

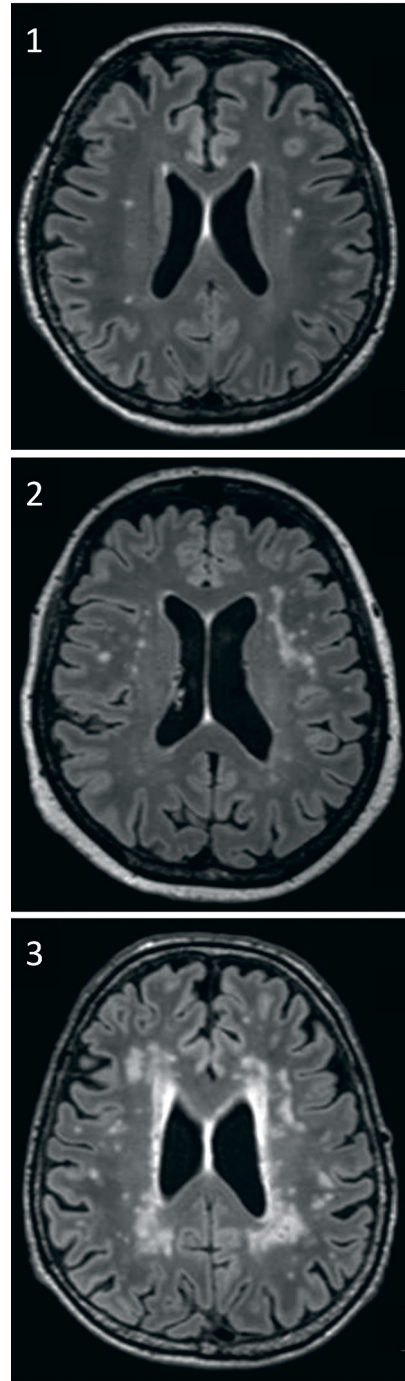
Tietokonetomografiassa (TT) valkean aineen muutokset näkyvät harventuneina eli hypodensisinä alueina. TT-löydösten on todettu korreloivan hyvin magneettikuvauslöydösten kanssa. Helsinkiläisaineiston avulla on kehitetty tekoälyavusteinen automaattinen menetelmä valkean aineen muutosten laajuuden luokitteluksi TT-kuvista (10).

Aivojen pienten suonten taudin muita kuvantamislöydöksiä valkean aineen muutosten lisäksi ovat lakuunainfarktit, mikroverenvuodot, aivoatrofia ja laajentuneet perivaskulaariritilat. Näistä mikroverenvuodot ja perivaskulaariritilat ovat arvioitavissa vain magneettikuvasta.

Kliininen kuva

LADIS-tutkimuksessa laaja-alaiset valkean aineen muutokset kaksinkertaistivat potilaan riskin menettää itsenäisen toimintakykynsä kolmen vuoden seurannassa (11). Toimintakyvyn heikentyminen liittyi ennen kaikkea kognitiiviseen heikentymiseen ja muistisairauteen mutta myös masennukseen, virtsankarkailuun ja kävelyhäiriöihin.

Helsinkiläisessä Stroke Aging Memory -kohortissa valkean aineen muutosten on todettu



KUVA. Valkean aineen muutosten kolme luokkaa Fazekasin luokituksen mukaan. Luokka 1, lievä = yksittäisiä syvän valkean aivoaineen kirkassignaalisia muutoksia (< 10 mm) ja kammionmyötäistä ohutta reunusta. Luokka 2, kohtalainen = läiskittäisiä kirkassignaalisia muutoksia (10–20 mm) ja kammionmyötäistä paksua reunusta. Luokka 3, laaja-alainen = yhteen sulautuvia muutoksia ja epäsäännöllistä paksua reunusta.

liittyvän kognitiivisten toimintojen heikentymiseen, aivohalvauksen uusiutumiseen, lonkkamurtumariskiä, tapaturmista johtuvaan lisääntyneeseen sairaalahoitoon tarpeeseen ja varhaisempaan laitoshoittoon (12,13).

Hyvä kognitiivinen reservi voi suojata valkean aineen muutosten aiheuttamilta kognitiivisilta oireilta (14). Kognitiivisen toimintakyvyn heikentyminen voi kuitenkin ilmetä, kun henkilö joutuu odottamattomaan tilanteeseen, esimerkiksi leikkaukseen tai muusta syystä sairaalahoitoon. Tällöin deliriumin riski on suuri ja kuntoutuminen erilaisista sairauksista voi olla hidasta ja epätodellista.

Seuranta: neuroradiologia, kognitiiviset oireet

Neuroradiologista valkean aineen muutosten seuranta voidaan käyttää pienten suonten taudin hoidon tuloksellisuuden mittarina. Epäsuo- rana mittarina voidaan tarkastella myös kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuutta, koska valkean aineen muutosten yhteys kognitiivisiin oireisiin on vahva.

Kun tarkastellaan pelkkää kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuutta ilman kuvantamista, ei voida olla varmoja, ehkäistäänkö toimenpiteillä valkean aineen muutoksia, muita pienten suonten taudin ilmentymiä, muuta aivoverenkiertosairautta, muuta neurodegeneratiivista prosessia vai vaikkapa masennusta (esimerkiksi liikuntainterventiolla). Vaskulaarista komponenttia pidetään kuitenkin yhä keskeisempänä myös Alzheimerin taudissa, ja vaskulaarisesta kognitiivisesta heikentymisestä 80 % katsotaan pienten suonten taudin aiheuttamaksi (7). Näin kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuuden voidaan katsoa kertovan epäsuorasti myös aivojen pienten suonten eheydestä.

Magneettikuvassa näkyvä verisuoniperäinen valkean aineen muutos on yleensä pysyvä ja peruuttamaton sekä lisäksi etenevä (15). Ajallinen dynamiikka ei kuitenkaan ole lineaarinen, vaan eteneminen kiihtyy iän mukana ja on sitä todennäköisempää, mitä enemmän muutoksia toteamisvaiheessa havaitaan. Peruuttamattoman luonteensa ja kiihtyvän suurenemistaipu-

muksensa vuoksi valkean aineen muutosten ehkäiseminen on tärkeää.

Verenpainelääkityksen vaikutus valkean aineen muutoksiin

Verenpainelääkityksen vaikutuksesta valkean aineen muutoksiin on julkaistu neljä tutkimusta (**TAULUKKO 1**) (16–19). PROGRESS-MRI-tutkimuksessa osoitettiin, että perindopriilin ja indapamidin yhdistelmällä aikaansaatua systolisen verenpaineen keskimäärin 11 mmHg:n lasku vähensi valkean aineen muutosten ilmaantumista (16). 3C Dijon -tutkimuksessa valkean aineen muutosten tilavuuden suureneneminen väheni kaikilla potilailla, jotka käyttivät verenpainelääkitystä (17). ACCORD MIND -tutkimuksessa tyyppin 2 diabeetikoiden verenpaineen alentaminen keskimäärin tasolle 120/65 mmHg millä tahansa lääkkeellä vähensi valkean aineen muutosten tilavuuden suurenemista (18).

Viimeisimpänä raportoidussa SPRINT MIND -tutkimuksessa verenpaineen alentaminen alle tason 120 mmHg vähensi valkean aineen muutosten tilavuuden suurenemista enemmän kuin sen alentaminen alle tason 140 mmHg (19). Yllättävää oli se, että tehokkaammin hoidetussa ryhmässä aivojen kokonaistilavuus pieneni hieman enemmän. Tekeillä olevat lisäanalyysit toivottavasti selittävät tätä löydöstä.

Vielä ei ole saatu yhtenäistä kuvaa siitä, miten verenpaineen alentamisen suojavaikutus vaihtelee sen mukaan, kuinka laajat muutokset ovat alkutilanteessa. PROGRESS-MRI-tutkimuksessa verenpainelääkityksen vaikutus oli selvin niillä, joilla oli alussa laajoja valkean aineen muutoksia. Vastakkainen tulos saatiin Rotterdam Scan Study -tutkimuksessa, jossa analysoitiin alkutilanteen verenpainetason yhteyttä valkean aineen muutosten tilavuuden suurenemiseen viiden vuoden seurannassa ilman interventiota (20). Tässä tutkimuksessa yhteys olikin selvin niillä, joilla ei vielä ollut laajoja muutoksia ja jotka olivat kohortin nuorimpia eli rekrytointihetkellä 60–69-vuotiaita.

Toinen Rotterdam Scan Study -tutkimuksen löydös oli J:n muotoinen yhteys sydäninfarktin

TAULUKKO 1. Tutkimuksia verenpainelääkityksen vaikutuksesta valkean aineen muutoksiin ja kognitiiviseen heikentymiseen (16–19,24).

Viite	Tutkimus	Käytetty lääke	Keskik-ikä (v)	Seuranta-aika (n)	Hoidon myötä saavutettu verenpaineen muutos tai taso, mmHg	Merkittävä tulos
Vaikutus valkean aineen muutoksiin						
(16)	PROGRESS-MRI	Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä	61	3 vuotta (192) ¹	Systolinen muutos -11,2 ja diastolinen muutos -4,3	Uusia valkean aineen muutoksia ilmaantui vähemmän, ja niiden tilavuus oli pienempi. Tulos oli selvin, kun potilaiden muutokset olivat jo alkutilanteessa laaja-alaiset.
(17)	3C Dijon	Ei määritetty	72	4 vuotta (1 319)	Verenpaineen hoitotavoitetta ei määritetty	Kahden vuoden kuluessa aloitettu verenpainelääkitys vähensi valkean aineen muutosten tilavuuden suurenemista, kun potilaiden verenpaine oli alkutilanteessa ≥ 160 mmHg.
(18)	ACCORD MIND	Ei määritetty	62	40 kuukautta (314) ²	Systolinen taso $118,6 \pm 7,8$ ja diastolinen taso $65,2 \pm 7,2$	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneneminen väheni.
(19)	SPRINT MIND	Ei määritetty	67	4 vuotta (449)	Systolinen tavoite-taso < 120 tai < 140	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneneminen väheni enemmän potilailla, joiden verenpainetavoite oli < 120 mmHg.
Vaikutus kliiniseen muistisairauteen						
Meta-analyysi seitsemästä tutkimuksesta (SHEP, Syst-Eur, SCOPE, PROGRESS, HYVET-COG, preDIVA, SPRINT MIND) (24).						Kliinisen muistisairauden ilmaantuvuus väheni. SPRINT MIND:ssa myös lievän kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuus väheni.

¹Mukaanottokriteerinä sairastettu aivoinfarkti; ²Mukaanottokriteerinä tyypin 2 diabetes

3C Dijon = Three-City Dijon Magnetic Resonance Imaging Study; ACCORD MIND = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes; HYVET-COG = Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive Function Assessment; preDIVA = Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care; PROGRESS = Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; PROGRESS-MRI = Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Magnetic Resonance Imaging substudy; SCOPE = Study of Cognition and Prognosis in the Elderly; SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program; SPRINT MIND = Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition IN Decreased Hypertension; Syst-Eur = Systolic Hypertension in Europe study

sairastaneiden potilaiden diastolisen verenpainetason ja valkean aineen muutosten välillä: valkean aineen muutoksia oli enemmän niillä, jotka kuuluivat diastolisen verenpainetasonsa osalta ylimpään neljännekseen, mutta toisaalta niilläkin, jotka kuuluivat alimpaan neljännekseen (21). Mahdolliseksi taustamekanismiksi on esitetty häiriintynyttä aivoverenkierron itsesäätelyä, jos potilaan verenpaine on jo pidempään ollut korkea. Tällöin jopa normaali verenpainetaso voi aiheuttaa aivokudoksessa hypoperfuusiota.

Verenpaineen tarpeettoman tehokkaan hoidon on nähty aiheuttavan ikääntyneemmille potilaille, joilla on jo laaja-alaisia valkean aineen muutoksia, haitallisen matalaa verenpainetta erityisesti yöaikaan (nocturnal dip) (22). Tämä voi lisätä valkean aineen vaurioita enti-

sestään. Lisäksi matala verenpaine voi valveilla ollessa aiheuttaa tällaiselle potilaalle ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) kaltaista oireilua vähäisen perfuusion vuoksi, varsinkin jos tilaan liittyy ortostatismia. Vaikka kohonneen verenpaineen hoidossa ei ole yläikärajaa, hyvin iäkkäiden ja hauraiden potilaiden verenpaineen alentamisessa on oltava varovainen (23).

Erilaisia tutkimustietoon perustuvia hoitotavoitteita voidaan ehdottaa sen mukaan, onko potilaalla jo laaja-alaisia valkean aineen muutoksia vai ei. Jos valkean aineen muutokset ovat enintään Fazekasin luokkaan 2 sopivia, tulee verenpaine aktiivisin keinoin pitää Käypä hoito -suositusten mukaisissa yleisissä suositusrajoissa eli alle 140/80 mmHg:ssa (diabetespotilailla alle 130/80 mmHg:ssa) muutosten lisääntymisen ehkäisemiseksi.

TAULUKKO 2. Tutkimuksia statiinilääkityksen vaikutuksesta valkean aineen muutoksiin ja kognitiiviseen heikentymiseen (29–31).

Viite	Tutkimus	Käytetty lääke	Keskikäikä (v)	Seuranta-aika (n)	Kolesterolipitoisuuden muutos, mmol/l	Merkitsevä tulos
(29)	CHS	Ei määritetty	74	5 vuotta (1 919)	Ei määritetty	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneminen lisääntyi statiinia käytävillä. Tulos koski vain osaryhmää, jolla oli jo alkutilanteessa laaja-alaiset muutokset.
(30)	ROCAS	Simvastatiini (20 mg)	63	2 vuotta (208)	Ei määritetty	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneminen väheni statiinia käyttävillä. Tulos oli selvin, kun muutokset olivat jo alkutilanteessa laaja-alaiset.
(31)	VITATOPS MRI-substudy	Ei määritetty	75	2 vuotta (81) ¹	Kokonaiskolesterolipitoisuuden muutos –1,2, LDL-kolesterolipitoisuuden muutos –1,2	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneminen väheni statiinia käyttävillä. Kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuus väheni.

¹Mukaanottokriteerinä sairastettu aivoinfarkti

CHS = Cardiovascular Health Study; ROCAS = Regression of Cerebral Artery Stenosis study; VITATOPS = VITamins To Prevent Stroke study

Fazekas luokkaan 3 sopivien laaja-alaisten valkean aineen muutosten yhteydessä katsotaan tarpeelliseksi vähän korkeampi verenpaine, jotta vaurioituneessa kudoksessa säilyisi riittävä perfuusio. Tällöin verenpaine tavoitteen voi olla hyväksyä alle 150/90 mmHg iästä riippumatta (diabetespotilailla esimerkiksi alle 140/90 mmHg).

Verenpainelääkityksen vaikutus kognitiiviseen heikentymiseen

Verenpainelääkityksen vaikutusta kliinisen muistisairauden ilmaantumiseen on analysoitu seitsemässä tutkimuksessa (TAULUKKO 1) (24). Meta-analyysin mukaan kliinisen muistisairauden ilmaantuvuus väheni merkitsevästi verenpaineen hoidon seurauksena (24). Viimeisimmässä SPRINT MIND -tutkimuksessa pelkän muistisairauden vähentyminen ei aivan saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä, mutta lievän kognitiivisen heikentymisen vähentyminen verenpaineen tehokkaan alentamisen yhteydessä oli kuitenkin tärkeä havainto.

Ei ole varmaa, kuinka suuri osa verenpainelääkkeiden muistisairautta vähentävästä vaikutuksesta syntyy verenpaineen alentamisen kautta ja kuinka suuri osa jollakin muulla meka-

nismilla. PROGRESS-MRI:ssä tärkeimmäksi on katsottu ACE:n estäjän endoteeliä suojaava vaikutus, ei niinkään verenpaineen alentaminen (16). Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa todettiin, että kalsiumin estäjä nilvadipiini paransi Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hippokampuksen verenkiertoa samalla kun se laski verenpainetta (25). Kalsiumin estäjiä nimodipiinia ja nikardipiinia on aiemmin tutkittu kognitiivisen heikentymisen osalta, ja sen yhteydessä niiden vasospasmiä estävää vaikutusta on pidetty mahdollisesti suojaavana (7).

Toisaalta jo lievästi koholla oleva verenpaine liittyy nuorilla aikuisilla pienempään harmaan aineen tilavuuteen erityisesti aivoalueilla, jotka ovat tärkeitä muistin ja tiedonkäsittelyn kannalta (esimerkiksi hippokampus, talamus) (26). Nämä alueet ovat verenpaineen kannalta herkkiä.

Statiinilääkityksen vaikutus

Vaikka tieto kolesterolista aivovaltimosairauksien riskitekijänä on ollut häilyvää, statiinihoito on satunnaistetuissa tutkimuksissa ehkäissyt merkitsevästi myös ateroskleroottista aivovaltimosairautta (27). Statiinien muita kuin kolesterolia alentavia vaikutuksia – kuten tulehdusta

TAULUKKO 3. Tutkimuksia liikunnan vaikutuksesta valkean aineen muutoksiin ja kognitiiviseen heikentymiseen (32–38).

Viite	Tutkimus	Liikunnan määrä	Keskikikä (v)	Seuranta-aika (n)	Merkittävä tulos
Vaikutus valkean aineen muutoksiin					
(34)	Influence of Fitness on Brain and Cognition II	Mitattu määrä alkutilanteessa, ei interventiota: kohtalaista tai raskasta liikuntaa keskimäärin puoli tuntia päivässä	65	Ei seuranta-aikaa, poikittaistutkimus (88)	Valkean aineen muutosten tilavuus oli pienempi niillä, jotka ilmoittivat liikkuvansa tämän verran.
(33)	Brain Power Study	Interventio: nousujohteista lihasvoimaharjoittelua kahdesti viikossa	69	Vuosi (155) ¹	Valkean aineen muutosten tilavuuden suureneminen väheni. Tämä ei kuitenkaan korreloinut toiminnanohjaukseen.
(35)	Brain in Motion Study	Interventio: nousujohteista aerobista liikuntaa 3–4 x 20–45 min/vk	67	6 kk (25) ²	Ei muutosta diffuusiotensori-kuvauksella mitatussa valkean aineen tilavuudessa
Vaikutus kognitiiviseen heikentymiseen					
(36)	LADIS	Raportoitu määrä alkutilanteessa, ei interventiota: liikuntaa vähintään 3 x 30 min/vk	74	3 vuotta (639)	Kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuus väheni.
(37)	FINGER	Interventio: lihasvoimaharjoittelua 2–3 x 60 min/viikko, aerobista harjoittelua 3–5 x 45–60 min/vk Ravitsemusohjaus, kognitiivinen harjoittelu ja vaskulaaristen riskitekijöiden hallinta	69	2 vuotta (1 260) ³	Kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuus väheni.
(38)	LIFE	Interventio: kohtalaista liikuntaa vajaa tunti päivässä (30 min kävelyä, 10 min alaraajojen lihasvoimaharjoittelua, 3–5 min isojen lihasryhmien venyttelyä ja 10 min tasapainoharjoittelua)	79	2 vuotta (1 298)	Kognitiivisen heikentymisen ilmaantuvuus väheni.
(39)	Prospective Population study of Women	Raportoitu määrä alkutilanteessa, ei interventiota: vähintään kevyttä liikuntaa ≥ 4 tuntia viikossa	Alkutilanteessa 38–54	44 vuotta (800) ⁴	Fyysinen aktiivisuus keski-ikässä vähensi demensian kokonaisriskiä.

¹Mukaanottokriteerinä naissukupuoli; ²Mukaanottokriteerinä aiempi liikkumattomuus; ³Mukaanottokriteerinä sydän- ja verisuonitautiriskitekijöiden ja kognitiivisten testien perusteella todettu suurentunut muistisairausriski; ⁴Mukaanottokriteerinä naissukupuoli ja otannassa mukana potilaat, jotka sairastuivat aikaisintaan 22 vuoden kuluessa alkutilanteesta.

FINGER = Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability; LADIS = Leukoaraiosis and Disability in the Elderly; LIFE = Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study

hillitsevää vaikutusta – on aiemmin pohdittu myös aivovaltimovaiikutusten osalta. PCSK9:n estäjillä eli prooteiinikonvertaasiin vaikuttavilla uudentyypisillä kolesterolilääkkeillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että tehokas LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen on sittenkin tärkein tekijä (28).

Statiinilääkityksen spesifisiä vaikutuksia valkean aineen muutoksiin on selvitetty vain muutamassa tutkimuksessa (TAULUKKO 2) (29–31). Kahdessa tutkimuksessa statiinista näytti olevan hyötyä ja yhdessä hoidosta näytti jopa olevan haittaa niille, joiden muutokset olivat alkutilanteessa laajat. Ristiriitaiset tulokset

voivat johtua siitä, että pitkälle edenneeseen tilaan liittyy monia vaikuttavia tekijöitä, kuten aineenvaihdunnan muutoksia, monilääkehoidoa tai muita samanaikaisia sairauksia. Samaan tapaan tiedetään, ettei statiinihoidosta ole enää hyötyä pitkälle edenneen sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan taikka muistisairauden hoidossa (32).

Liikunnan vaikutus

Liikunnan vaikutusta valkean aineen muutoksiin on tutkittu vasta vähän (TAULUKKO 3) (33–35). Brain Power Study -tutkimuksessa liikunta

esti valkean aineen muutoksia, mutta tämä ei kuitenkaan korreloinut toiminnanohjaukseen (33). Yhdysvaltalaisessa poikittaistutkimuksessa valkean aineen muutosten tilavuus oli pienempi niillä, jotka ilmoittivat liikkuvansa puoli tuntia päivässä vähintään kohtalaista liikuntaa (34).

Pienen kohortin tutkimuksessa nousujohtainen aerobinen liikunta 3–4 kertaa viikossa ei kuuden kuukauden seurannassa tuonut muutosta valkean aineen muutoksiin diffuusion-sorikuvauksessa (35). Tulos ei kuitenkaan ole yllättävä, koska seuranta-aika oli hyvin lyhyt. Lisäksi kohortti koostui potilaista, jotka eivät olleet aiemmin liikkuneet lainkaan, eli odotusten mukaan valkean aineen muutokset olisivat pikemminkin edenneet ilman interventiota.

Liikunnan vaikutuksesta kognitiiviseen heikentymiseen on saatu vakuuttavia todisteita neljästä laajasta tutkimuksesta (TAULUKKO 3) (36–39). Monialaisessa FINGER-interventiotutkimuksessa liikunta oli tärkeä osa-alue, jonka vaikutusta ei voitu arvioida erikseen, koska sen lisäksi interventioon kuuluivat ryhmäohjaus, ruokavalio, riskitekijöiden hoito ja kognitiivinen harjoittelu.

Yleisesti liikunnan positiivisen vaikutuksen katsotaan välittyvän toisaalta siten, että liikunta auttaa aivoverenkiertohäiriön riskitekijöiden hallinnassa, ja toisaalta aivoperäisen neurotrofisen kasvutekijän (brain derived neurotrophic factor, BDNF) avulla (40).

Muut interventiot

Hyperglykemioiden hallinnan tehostaminen ei vaikuttanut valkean aineen muutosten etenemiseen ACCORD MIND -tutkimuksessa, vaikka LADIS-tutkimuksessa diabetes ja suurempi veren-glukoosipitoisuus lisäsivät muutosten etenemisen riskiä (11,18).

Homokysteiniipitoisuutta pienentävä B-vitamiinihoito osoittautui hyödylliseksi valkean aineen muutosten etenemisen ehkäisemisessä VITATOPS MRI -osatutkimuksessa, kun potilailla oli laajoja valkean aineen muutoksia ja lakuunainfarkteja alkutilanteessa (41).

Silostatsoli on antitromboottinen vasodilataattori, jonka on raportoitu hillitsevän ko-

Ydinasiat

- ▶ Tupakoimattomuus, energiansaannin kohtuullistaminen sekä riittävä liikunnan ja unen määrä ovat tärkeitä aivojen valkean aineen muutosten ehkäisemisessä.
- ▶ Verenpainetta tulee mitata ja tarvittaessa hoitaa jo nuoresta aikuisiästä alkaen.
- ▶ On toimittava ennen kuin pienissä suonissa on laajoja patologisia muutoksia.

honnutta pulssipainetta pienissä suonissa (42). Silostatsolin on todettu myös vähentävän lakuunainfarktin sairastaneiden potilaiden aivoinfarktin uusiutumisen vaaraa. Ihmistutkimuksia silostatsolin vaikutuksesta valkean aineen muutoksiin ei ole tehty, mutta sen on havaittu parantavan rottien veri-aivoesteen toimintaa ja vähentävän niiden valkean aineen muutoksia (43).

Lähitulevaisuus näyttää, millaisia ratkaisuja glymfaattisen kierron parantaminen tarjoaa neurodegeneratiivisiin sairauksiin. Glymfaattisen järjestelmän keskeinen rakenne ovat perivaskulaaritulat akvaporiniin 4 -vesikanavineen, ja riittävä uni on järjestelmälle tärkeä tekijä (6). Glymfaattinen kierto on ikään kuin aivojen huuhtelujärjestelmä, joka poistaa kudoksista väärin laskostuneita proteiineja, kuten beeta-amyloidi 42:ta, tau-proteiinia ja ubikitiinia.

Tulehdusta hillitsevät lääkkeet, kuten tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihapo ja naprokseeni), typpioksidia luovuttavat lääkkeaineet, prostasykliini ja fosfodiesteriinin estäjät, ovat pienten suonten taudin hoidon kannalta kiinnostavia (4).

Lopuksi

Verenpaineen hoito ja tupakoimattomuus ovat keskeisiä valkean aineen muutosten ehkäisemisessä. Ennen kaikkea tulee toimia ajoissa eli silloin, kun pienissä suonissa ei vielä ole laajoja muutoksia. Myös kolesterolipitoisuutta pienentävällä hoidolla voi olla merkitystä.

Kun valkean aineen muutokset ovat laaja-alaiset, edetään jo jyrkästi kohti valkean aineen eheyden menettämistä. Verenpaineen alentamisesta tulee kaksiteräinen miekka, eikä statinihoidon vaikutus ole yksiselitteinen. Liikunnan myönteinen vaikutus säilyy kliinisesti arvioituna myöhempäänkin: ei niin, että valkean aineen muutosten etenemistä pystyttäisiin spesifisesti estämään, vaan oireet vähenevät parantuneen perfuusion kautta. Homokysteiinipitoisuutta pienentävä B-vitamiinihoito saattaa olla hyödyllinen potilaille, joilla on jo laaja-alaiset muutokset, joskin lisää näyttöä tästä kaivataan.

Magneettikuivissa näkyvät alkavat valkean

aineen muutokset ovat signaali siitä, että pientä aivoverisuonia vahingoittava prosessi on käynnissä, mutta vielä hyvin estettävissä. Kuten muutenkin sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, on normaali aikuisen ihmisen elämäntähtäilyä tärkeää pienten suonten taudinkin ehkäisyssä ja hoidossa. Tämä tarkoittaa tupakoimattomuutta, energiansaannin kohtuullistamista sekä riittävää liikunnan ja unen määrää. Verenpainetta tulee mitata ja tarvittaessa hoitaa jo nuoresta aikuisiästä alkaen. Näihin toimintamalleihin ohjaaminen on tärkeää, ja valkean aineen muutosten ehkäiseminen onkin osallistavaa kansanterveystyötä parhaimmillaan. ■

SUSANNA MELKAS, neurologisen kuntoutuksen apulaisprofessori, neurologian erikoislääkäri
Neurologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Twitter: @SMelkas

KIRSI RANTANEN, neurologian erikoislääkäri
Neurologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

TIMO STRANDBERG, geriatrisen professori, ylilääkäri
Sisätaudit ja kuntoutus, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

TIMO ERKINJUNTTI, neurologian emeritusprofessori, ylilääkäri
Neurologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

HANNA JOKINEN, neuropsykologian dosentti, neuropsykologian erikoispsykologi
Neuropsykologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Psykologian ja logopedian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Susanna Melkas: Apuraha (Orionin tutkimussäätiön apuraha), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva), luottamustoimet (EFRR European Forum for Rehabilitation Research, sihteeri; KUTKE Kuntoutuksen tutkimus- ja kehittämissyhdistys ry, hallituksen puheenjohtaja)

Kirsi Rantanen: Luottamustoimet (SNY AVH-jaos, sihteeri 2017–, Suomen Verenpaineyhdistys, sihteeri 2012–2017)

Timo Strandberg: Apuraha (Amgen, MSD, NovoNordisk, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Boehringer, MSD, NovoNordisk, Orion, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NovoNordisk), luottamustoimet (EUGMS)

Timo Erkinjuntti: Ei sidonnaisuuksia

Hanna Jokinen: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

SUMMARY

Is it possible to prevent white matter changes?

In this review we have gathered information on how to prevent vascular white matter changes and how to slow down their progression. It is important to control blood pressure and avoid smoking, above all in an early phase when the small vessels are without widespread pathological changes. Blood pressure must be measured and treated, if needed, already in young adulthood. Cholesterol-lowering treatment may also help prevent white matter changes.

KIRJALLISUUTTA

1. Strandberg T, Pitkälä K, Tilvis R, *ym.* Geriatric syndromes – vascular disorders? *Ann Med* 2013;45:265–73.
2. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease – lessons from pathology. *BMC Med* 2014;12:206.
3. Debette S, Beiser A, DeCarli C, *ym.* 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. Mok V, Kim J. Prevention and treatment of small vessel disease. *J Stroke* 2015;17:111–22.
5. Wardlaw J, Smith C, Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483–97.
6. Mestre H, Kostrikov S, Mehta R, *ym.* Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci* 2017;131:2257–74.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689–701.
8. Jokinen H, Schmidt R, Ropele S, *ym.* Diffusion changes predict cognitive and functional outcome: the LADIS study. *Ann Neurol* 2013;73:576–83.
9. Jokinen H, Gonçalves N, Vigário R, *ym.* Early-stage white matter lesions detected by multispectral MRI segmentation predict progressive cognitive decline. *Front Neurosci* 2015;9:455.
10. Pitkänen J, Koikkalainen J, Nieminen T, *ym.* Evaluating severity of white matter lesions from computed tomography images with convolutional neural network. *Neuroradiology*, julkaistu verkossa 13.4.2020. DOI 10.1007/s00234-020-02410-2.
11. 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.
12. Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, *ym.* White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1229–33.
13. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, *ym.* Severe cerebral white matter lesions in ischemic stroke patients associate with less time spent at home and early institutionalization. *Int J Stroke* 2015;10:1192–6.
14. Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J Neurol* 2015;262:2411–9.
15. van Leijsen E, van Uden I, Ghafoorian M, *ym.* Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: The RUN DMC study. *Neurology* 2017;89:1569–77.
16. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, *ym.* 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.
17. Godin O, Tzourio C, Maillard P, *ym.* Anti-hypertensive 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.
18. de Havenon A, Majersik J, Tirschwell D, *ym.* Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics. *Neurology* 2019;92:e1168–75.
19. Nasrallah I, Pawowski M, Auchus A, *ym.* Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA* 2019;322:524–34.
20. van Dijk E, Prins N, Vrooman H, *ym.* Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008;39:2712–9.
21. de Leeuw F, de Groot J, Oudkerk M, *ym.* A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 1999;46:827–33.
22. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, *ym.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130–5.
23. Benetos A, Petrovic M, Strandberg TE. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res* 2019;124:1045–60.
24. Strandberg TE, Benetos A, Petrovic M. Incident dementia in trials of antihypertensive treatments. *J Nutr Health Aging* 2019;23:914–5.
25. de Jong D, de Heus R, Rijpma A, *ym.* Effects of nilvadipine on cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *Hypertension* 2019;74:413–20.
26. Schaare H, Masouleh S, Beyer F, *ym.* Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology* 2019;92:e758–73.
27. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407–15.
28. Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, *ym.* Cholesterol lowering and stroke: no longer room for pleiotropic effects of statins – confirmation from PCSK9 inhibitor studies. *Am J Med* 2020;133:95–9.
29. Longstreth W, Arnold A, Beauchamp N, *ym.* 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.
30. Mok V, Lam W, Fan Y, *ym.* 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, Cavalleri M, *ym.* Pre-stroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities neurotherapeutics. *Neurotherapeutics* 2014;11:606–11.
32. Packer M. Are the effects of drugs to prevent and to treat heart failure always concordant? The statin paradox and its implications for understanding the actions for antidiabetic medications. *Eur J Heart Failure* 2018;20:1100–5.
33. Bolandzadeh N, Tam R, Handy T, *ym.* Resistance training and white matter lesion progression in older women: exploratory analysis of a 12-month randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2052–60.
34. Burzynska A, Chaddock-Heyman L, Voss M, *ym.* Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS ONE* 2014;9:e107413.
35. Clark C, Guadagni V, Mazerolle E, *ym.* 2019. Effect of aerobic exercise on white matter microstructure in the aging brain. *Behav Brain Res* 2019;373:112042.
36. Verdelho A, Madureira S, Ferro J, *ym.* Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) Study. *Stroke* 2012;43:3331–5.
37. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *ym.* 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. Liu Z, Hsu F, Trombetti A, *ym.* Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial. *BMC Med* 2018;16:185.
39. Najjar J, Ostling S, Gudmundsson P, *ym.* Cognitive and physical activity and dementia: a 44-year longitudinal population study of women. *Neurology* 2019;92:e1322–30.
40. Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* 2018;48:109–21.
41. Cavalleri M, Schmidt R, Chen C, *ym.* B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke* 2012;43:3266–70.
42. Han S, Song T, Bushnell C, *ym.* Cilostazol decreases cerebral arterial pulsatility in patients with mild white matter hyperintensities: subgroup analysis from the effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial doppler (ECLIPse) study. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:197–203.
43. Edrissi H, Schock S, Cadonic R, *ym.* Cilostazol reduces blood brain barrier dysfunction, white matter lesion formation and motor deficits following chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2016;1646:494–503.