

# Kan bättre antihypertensiv behandling förebygga demens?

En fråga under utredning

**Merparten av alla fall av demens i Sveriges äldre befolkning orsakas av Alzheimers sjukdom (AD) och/eller cerebrovaskulära skador. I och med att specifika läkemedel för symtomlindrande behandling vid AD nu finns tillgängliga har kraven på differentialdiagnostik mellan AD och vaskulär demens (VaD) skärpts. Samtidigt pekar resultat från såväl neuropatologiska som epidemiologiska studier under senare år på att AD (undantaget familjär AD med tidig debut) och VaD har gemensamma bakomliggande mekanismer.**

»Demens» är ett laddat ord, som i dagligt tal åsyftar en uppenbart handikappande kognitiv störning. Den minsta gemensamma nämnaren i de olika vetenskapliga kriterierna är att demens innebär en bestående försämring av kognitiva funktioner som är så uttalad att det dagliga livet påverkas. Gränsen mellan »dement» och »icke-dement» är således arbiträr. En försämring måste relateras till tidigare nivå, skattad med ledning av anamnes, utbildning och yrke. Graden av problem som en kognitiv störning medför beror på vilka krav omgivningen ställer. Demens är en klinisk diagnos som bygger på en bedömning av kognitiva funktioner vid samtal och formell testning, i kombination med patientens och närståendes anamnesuppgifter. Resultaten av screeningtest, som Mini Mental State Examination (Mini Mental Test) [1], ger enbart en grov vägledning. Den vanligaste demenssjukdomen, Alzheimers sjukdom (AD), har en smygande debut. I tidigt

stadium kan patienten delvis kompensera för störningarna och uppfyller inte kriterierna för demens. Trots utförlig utredning kan det vara svårt att säkerställa om störningen är ett led i en sjukdom eller inte. Preliminär diagnos blir då »kognitiv störning» (cognitive impairment non-dementia enligt ICD-10), och definitiv diagnos kan avgöras först vid uppföljning av förloppet.

I svårbedömda fall har klinikern föga vägledning av de kriterier som finns för forskningsändamål. Erkinjuntti och medarbetare undersökte systematiskt sex olika kriterieset för »demens»: DSM-III, DSM III-R, DSM-IV, CAM-DEX, ICD-9 och ICD-10 [2]. De olika definitionerna applicerades på var och en av 1 879 individer i en äldre kanadensisk population. Samstämmigheten var mycket låg. Definitionen enligt DSM-III gav en prevalens av »demens» i populationen på hela 29 procent, medan ICD-10-kriterierna identifierade endast 3 procent som »dementa». Totalt blev bara 20 individer »dementa» enligt samtliga sex kriterier. Med klinisk diagnostik ställdes diagnosen demens hos totalt 21 procent. Det är troligt att ett vidare begrepp, motsvarande engelskans »cognitive disorders», kommer att ersätta syndromet »demens» i framtiden.

## AD eller VaD? – Svår differentialdiagnostik

Differentialdiagnostiken mellan AD och VaD är relativt entydig när det gäller yngre-äldre patienter. AD börjar i regel med smygande försämring av episodiskt korttidsminne (vardagligt närminne) och successivt bortfall av temporo-parietala kognitiva funktioner (språk, spatiala och praktiska funktioner, perception etc). De kognitiva störningarna kompliceras i varierande grad av emotionella störningar. Magnetrontgen (MR) kan visualisera en minskad hippocampusvolym, medan rutinmässig datortomografi (DT) är normal i tidigt skede. Längre fram i förloppet syns tydligare tecken på substansförlust, ofta kombinerad med vitsubstansskador (white matter lesions, WML).

Diagnosen VaD, å andra sidan, innebär att demenssymtomen antas vara orsakade av cerebrovaskulära skador. Den

## HUVUDBUDSKAP

- Demens innebär en bestående, handikappande försämring av kognitiva funktioner.
- Alzheimers sjukdom (AD) och vaskulär demens (VaD) är de två största sjukdomsgrupperna som orsakar demens.
- För diagnosen VaD krävs att demensutvecklingen antas vara orsakad av cerebrovaskulära skador.
- Kombinationen Alzheimerpatologi och cerebrovaskulära skador är vanligt, liksom kombinationen demens och vaskulära riskfaktorer.
- Populationsstudier visar att högt blodtryck är en riskfaktor för såväl AD som VaD.
- Lågt blodtryck orsakar inte demens, utan är en konsekvens av demenssjukdomen.
- Randomiserade prövningar som syftar till att undersöka om demens och kognitiva störningar kan förebyggas genom optimal antihypertensiv behandling pågår.

stora stötestenen vid klinisk diagnostik av VaD är just bedömningen av eventuella kausalsamband – är den lakunära infarkten på DT orsak till patientens demens, eller är den bara ett parallellfenomen? När fyra olika kriterieset för VaD tillämpades på 167 äldre patienter med misstänkt demens [3] blev resultaten liknande dem i Erkinjunttis undersökning. DSM-IV-kriterierna identifierade 45 patienter som VaD, medan NINDS-AIREN-kriterierna för VaD bara passade in på 12 patienter. Motsvarande siffror för ADDTC (California-kriterierna) och ICD-10 var 23 respektive 21. Endast 5 patienter klassades som VaD enligt alla fyra kriterieuppsättningarna. NINDS-AIREN-kriterierna från 1993 kräver förutom signifikanta fynd på neurorontgen även fokalneurologiska fynd på status, vilket förklarar den lägre sensitiviteten.

## Gemensamma neuropatologiska faktorer

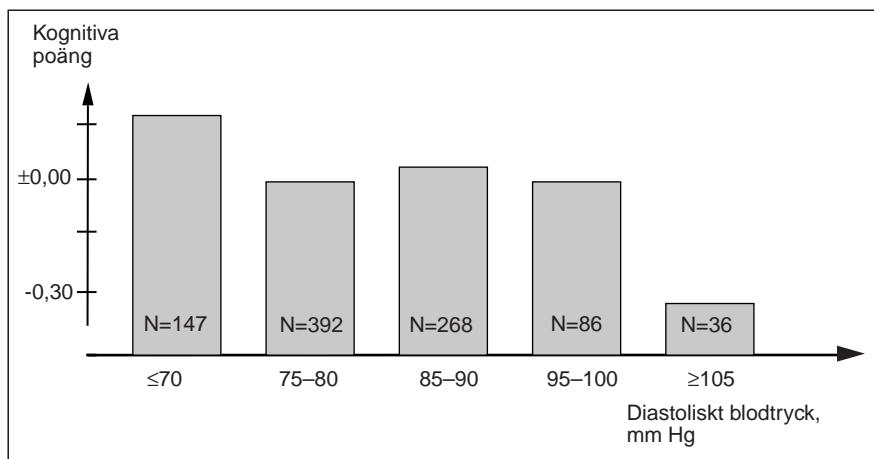
Variabeln »kognitiva funktioner» är kontinuerligt fördelad, med en gråzon

## Författare

LENA KILANDER

dr med, överläkare, länsgeriatriska kliniken, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap/geriatrik, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

E-post: lena.kilander@geriatri.uas.lul.se



**Figur 1.** Relationen mellan diastoliskt blodtryck vid 50 års ålder och kognitiva funktioner vid 70 års ålder. Data från populationsbaserad studie vid geriatrika institutionen i Uppsala: 929 män födda 1920–24, slaganfall exkluderade [14]. Kognitiva poäng avser sammanlagt resultat på Mini mental state examination och Trail making test A och B,  $\pm 0,0 =$  medelvärdet i populationen. P för trend 0,004.

mellan »demens» och »icke-demens». På samma sätt är utbredningen av senila plack och neurofibrillära tangles (NFT) vid AD, och graden av cerebrovaskulär sjukdom vid VaD, kontinuerligt fördelade. Enligt obduktionsserier av gamla patienter är såväl ren AD som ren VaD relativt sällsynta. I ett konsekutivt material från Lund av 175 patienter med demens hade bara 28 stycken ren AD utan några tecken på cerebrovaskulär sjukdom [4].

Vid en genomgång av totalt 1 929 patienter med klinisk diagnos AD eller multi-infarktdemens, hade endast sex patienter vaskulära förändringar utan samtidig Alzheimerpatologi [5]. Fyra av dessa sex hade haft en smygande sjukdomsdebut utan plötsliga försämringar. Även med hänsyn till att deltagande centra var specialiserade på AD, var frekvensen oväntat låg. I den sk Nun study gjordes en neuropatologisk undersökning på 102 nunnor som avlidit i hög ålder [6]. Av dem som uppfyllde neuropatologiska kriterier för AD, var kliniska tecken på kognitiva störningar/demens relaterade till samtidig cerebrovaskulär skada, i synnerhet lakunära infarkter. Bland de nunnor som inte hade någon Alzheimerpatologi, fanns ingen klar koppling mellan cerebrala infarkter och demens.

Resultaten tolkades som att de kliniska symtomen på demens kan orsakas av en interaktion mellan cerebrovaskulära skador och AD-patologi. Intressant i sammanhanget är också att hypertoni är kopplat till en ökad förekomst av NFT bland icke-dementa individer [7].

### Gemensamma epidemiologiska faktorer

Skoog och medarbetare rapporterade 1993 att VaD var lika vanlig som AD bland 85-åringar med demens [8]. Patienter med cerebral infarkt enligt DT klassades här som VaD. I Göteborgskohorten visades också att högt blodtryck vid 70 års ålder predikerade såväl AD som VaD femton år senare [9]. Tvärsnittsresultat från bl a Rotterdamstudien har visat att det finns en koppling mellan flera vaskulära riskfaktorer, som förmaksflimmer [10], diabetes [11] och rökning [12], och AD. Prospektiva studier tyder på att hypertoni är en riskfaktor även för lättare kognitiva störningar. Redan 1971 publicerades i Science en fall-kontrollstudie, där det visades att hypertoni predikerade försämring av kognitiva funktioner under en uppföljningstid på tio år [13]. I en populationsbaserad studie av män födda 1920–24 i Uppsala mättes blodtrycket vid 50 års ålder, och kognitiva funktioner testades 20 år senare [14]. Diastoliskt blodtryck var inverst relaterat till resultaten på de kognitiva testerna, även sedan män med slaganfall exkluderats (Figur 1). Tvärsnittsresultat från undersökningen vid 70 års ålder visade att högt 24-timmars diastoliskt blodtryck, diabetes och förmaksflimmer samtliga var relaterade till låga testresultat [14, 15]. En motsvarande relation mellan blodtryck i medelåldern och strukturella cerebrala skador senare i livet har nyligen beskrivits [16]. I denna kohort var blodtrycket vid baseline (genomsnitt 47 års ålder) omvänt relaterat till hjärnvolum och positivt relaterat till graden av vitsubstansskador enligt magnetrontgen (MR) utförd 25 år senare.

### Högt blodtryck och demens – möjliga mekanismer

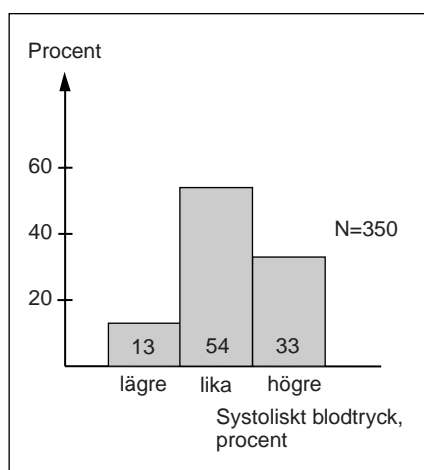
Hypertoni är den viktigaste riskfaktorn för slaganfall, och sannolikt också för slaganfallsrelaterad demens. Neuro-

patologiska fynd vid VaD är ofta en kombination av trombotiska eller aterosklerotiska infarkter, lakunära infarkter och vitsubstansskador till följd av arterioskleros eller hyalinos i mindre blodkärl [17]. Neurondöden uppstår till följd av ischemi och blod-hjärnbarriärskada [18]. Vitsubstansskador är också vanliga vid AD och kan ha en icke-vaskulär etiologi [19]. Relationerna mellan vitsubstansskador (WML), visualiserade med neuroröntgen, och hypertoni respektive kognitiv störning/demens har studerats extensivt [20, 21]. För den enskilde patienten finns inga enkla orsakssamband mellan hypertoni, WML och demens. Etiologin till WML är heterogen och avspeglar inte alltid subkortikal småkärlsskada. Graden av WML är starkt relaterad till ålder. Äldre personer med WML har genomsnittligt oftare kognitiva störningar än äldre utan WML, men överlappningen mellan grupperna är stor [22, 23]. WML är mycket vanligt vid manifest demens hos gamla patienter, såväl vid AD som vid VaD [24]. MR har en högre sensitivitet och en lägre specificitet för WML än DT. I The cardiovascular health study undersöktes 3 301 personer över 65 år med MR [25]. Endast en mindre del saknade helt tecken på cerebrovaskulära skador. En tredjedel av populationen hade tecken på (kliniskt tyst) infarkt. Graden av WML var kontinuerligt fördelad och skattades på en niogradig skala. Högradig WML var relaterad till hög ålder, tyst cerebral infarkt, högt blodtryck, lägre kognitiv funktion och låg inkomstnivå.

Man har också diskuterat möjligheten att sambandet mellan hypertoni och demens medieras av helt andra faktorer. Såväl vid VaD som vid AD med sen debut finns tecken på blod-hjärnbarriärskador [26]. Hypertoni kan trigga apoptos enligt experimentella studier [27]. Hypotetiskt kan mikrovaskulära faktorer även trigga beta-amyloidinlagring [28]. Den viktigaste kända genetiska faktorn bakom AD, apolipoprotein E e4 (apo e4), är också associerad med slaganfall [29]. Det finns hållpunkter för en interaktion mellan apo e4 och vaskulära faktorer vid demens [30, 31]. Betydelsen av genetisk polymorfism i ACE-genen har också studerats. Homozygotism för depletionsallelen (ACE/DD) är associerad med cerebrala infarkter oberoende av hypertoni [32], och med WML [33]. I en studie var risken för kognitiv störning bland män med ACE/DD 3,25 (95 procents konfidensintervall 1,40–7,58) [34].

### Lågt blodtryck och demens – möjliga mekanismer

Högt blodtryck är en riskfaktor för demens. Å andra sidan har stora



**Figur 2.** Praxisenkät besvarad av 350 svenska geriatriker: Vad är optimalt blodtryck för en 82-årig kvinna med demens jämfört med en motsvarande icke-dement 82-åring?

tvärsnittsstudier visat att personer med manifest demens har lägre blodtryck än icke-dementa [35]. AD-patienter med selektiva inkompleta vitsubstansskador enligt neuropatologisk undersökning hade ofta lågt blodtryck [36]. Lågt blodtryck är kopplat till avancerad demensgrad, både vid AD och VaD [37], och till en ökad mortalitet [38]. En förklaring kan vara att inaktivitet och avmagering vid avancerad demens gör att blodtrycket sjunker. Allmänt är lågt blodtryck hos mycket gamla patienter relaterat till dålig hälsa och till institutionalisering [39]. Det finns också hållpunkter för att blodtryckssänkningen direkt kan förklaras av skador i hjärnans blodtrycksreglerande centra [40]. Även bland icke-dementa 85-åringar var kortikal atrofi enligt DT associerad med lågt blodtryck [41]. Intressant i sammanhanget är också att personer med Mb Down har markant lågt blodtryck och en utebliven åldersrelaterad blodtrycksstegring till skillnad från individer med andra former av mental retardation [42].

Baserat på felaktiga slutsatser om orsak och verkan från tvärsnittsstudier, betraktades tidigare lågt blodtryck som en riskfaktor för kognitiva störningar och demens. Synsättet att ett relativt högt blodtryck skulle vara fördelaktigt vid demens lever fortfarande kvar. Uppgifter ur en databas omfattande nära 300 000 patienter på sjukhem i fem amerikanska delstater visade att patienter med kombinationen hypertoni och kognitiva störningar, och patienter över 85 år, mer sällan erhöll behandling för sitt höga blodtryck [43]. Författarna drog slutsatsen att behandlingsmönstret inte följde rekommenderade riktlinjer. I en enkät till Sveriges 462 geriatriker våren 1997 svarade 350 läkare på frågor om hypertoni-behandling av äldre-äldre

patienter och vid demens [44]. En tredjedel ansåg att en fiktiv 82-årig kvinnlig patient med måttligt avancerad demens optimalt skulle ha högre blodtryck än en motsvarande icke-dement 82-åring (Figur 2). 70 procent angav att det ideala systoliska blodtrycket skulle ligga över 150 mm Hg.

### Vaskulär riskfaktor viktigaste kriteriet för distriktsläkare

I samband med en utbildning om demenssjukdomar ombads 78 distriktsläkare och 25 specialister att rangordna olika kriterier som kunde tala för diagnosen VaD i en demensutredning [publicerade data, 1998]. Majoriteten av distriktsläkarna angav närvaron av vaskulär riskfaktor – hypertoni, diabetes, hjärt-kärlsjukdom – som det viktigaste kriteriet, medan specialisterna framhöll neuroradiologiska förändringar. Båda grupperna angav anamnes på slaganfall som den näst viktigaste faktorn (se Faktaruta).

Differentialdiagnostiken mellan AD och VaD kan vara entydig när det gäller yngre patienter. Observanta anhöriga som ger en detaljerad beskrivning av debut och förlopp och resultatet av neuroröntgen är till stor hjälp. Diagnostiken av äldre-äldre patienter med demenssymtom är däremot betydligt svårare, såväl vid datorn som i undersökningsrummet. Dessa patienter handläggs i regel inom primärvården. Många är ensamboende, varför det kan vara svårt att få klarhet angående debut och förlopp. Riskfaktorer för slaganfall, som hypertoni, diabetes eller förmaksflimmer, är vanliga i denna åldersgrupp – såväl bland kognitivt friska som bland patienter med demenssymtom. DT är inte obligat vid utredning av en äldre-äldre patient med flera års anamnes på demenssymtom (däremot alltid vid misstankar om behandlingsbar orsak, oavsett ålder). Lokala traditioner och resurser avgör i praktiken om DT utförs eller ej.

Om DT inte visar några vaskulära skador är diagnosen VaD i princip utsluten. Om cerebrovaskulära skador visualiseras, kommer frågan om orsaksamband som nästa steg. Anger röntgensvaret »demyelinisering på vaskulär bas», tolkas detta ofta felaktigt som bevis för att demenssjukdomen också har en vaskulär genes.

Vaskulära förändringar enligt DT eller MR är alltså vanliga även bland kognitivt friska äldre, i synnerhet bland dem med hypertoni eller andra vaskulära riskfaktorer. Generellt uttryckt är WML i första hand relaterade till hög ålder, därefter till vaskulära riskfaktorer och till avancerad demens. Finnd av låta till måttliga vitsubstansskador och/eller enstaka infarkt hos en gammal

## FAKTARUTA

### Faktorer som kan tala för vaskulär demens

- Plötslig debut
- Plötslig försämring av kognitiva funktioner
- DT/MR: minst en infarkt
- DT/MR: vitsubstansskada (dvs utöver »normalt för åldern»)
- Anamnes på slaganfall
- Fokalneurologiska tecken
- Vaskulära riskfaktorer (hypertoni, diabetes, hjärt-kärlsjukdom)
- Gångrubbing, inkontinens tidigt i förloppet

Viktigaste kriteriet för VaD enligt allmänläkarna var vaskulära riskfaktorer, medan geriatrikerna angav fynd av minst en infarkt på DT/MR. Anamnes på slaganfall angavs som näst viktigast och gångrubbing och inkontinens som minst viktigt enligt båda grupperna.

patient är därför svåra att tolka. Graden kan kvantifieras för att ge bättre vägledning, men detta görs sällan för kliniskt bruk. Frågan om WML på DT orsakar patientens demens kan ibland kännas ekvivalent med problemet om degenerativa förändringar på skelettröntgen orsakar patientens ryggvärk. För att diagnosen VaD ska fastslås krävs i praktiken en anamnes på plötslig debut/försämring i samband med kliniska tecken på slaganfall och signifikant vaskulär skada enligt DT om denna utförs. Om symtomen debuterat smygande och DT visar lätt till måttlig vaskulär skada är differentialdiagnostiken mellan AD och VaD ofta svår.

### Värdet av differentialdiagnos har ifrågasatts

Det ifrågasatts ibland varför man över huvud taget skall ägna sig åt differentialdiagnostik av demenssyndrom. Patienten kommer rimligtvis att ha samma nytta av en optimal behandling av vaskulära riskfaktorer och emotionella störningar, oavsett om diagnosen blir ospecifik åldersdemens, AD eller VaD. Men, liksom vid alla gravt handikappande sjukdomar med dödlig utgång där kurativ behandling saknas är det givetvis mycket viktigt för såväl patient som anhöriga att få adekvat information om orsak och prognos. En ny fråga har dessutom uppstått: Skall patienten behandlas med acetylkolinesterashämmare eller inte? Aricept, Exelon och Cognex är registrerade för symtomatisk behandling vid mild till medelsvår demens vid AD. Visserligen föreligger det en kolinerig brist också vid demens av vaskulär genes [45], men behandling vid VaD kan för närvarande inte rekommenderas då dokumentation från randomiserade prövningar saknas.

## Diagnosen har stor praktisk betydelse

Demensutveckling efter slaganfall är mycket vanlig bland äldre. Frekvensen varierar beroende på vilka kriterier för demens som används [46] och på hur lång tid efter insjuknandet som bedömningen gjorts. I en amerikansk studie uppfyllde 26 procent av de 251 patienterna i ett konsekutivt material kriterierna för demens tre månader efter insjuknandet [47]. En finsk studie gav liknande resultat: 32 procent av 337 sjukhusvårdade äldre patienter hade »demens» efter tre månader [48]. I båda studierna var de viktigaste prediktorerna för demens hög ålder, låg utbildning, tidigare slaganfall och aktuell vänstersidig hemisfärskada. En allmän tolkning blir därför att de kognitiva störningarna inte enbart är en konsekvens av den akuta vaskulära skadan, utan att en låg kognitiv reservkapacitet också bidrar till att demenssymtomen manifesteras. Effekterna av en (dittills) asymtomatisk Alzheimerpatologi, eller småkärlsskada, kan alltså presentera sig kliniskt som »demens» först vid kombinationen med ett akut slaganfall [6]. Denna mekanism kan sannolikt förklara en del fall av demens som debuterar plötsligt och därefter fortsätter att försämrans successivt. Diagnosen »demens efter stroke» kan således vara mer adekvat än »VaD», eftersom den inte uttalar sig entydigt om enbart vaskulär etiologi [49].

Frågan om vilken diagnos som ställs – »slaganfall med kognitiv störning» eller »vaskulär demens» – är emellertid inte enbart av teoretiskt intresse utan har stor betydelse i praktiken. Den enskilda patientens diagnos kommer i hög grad att påverka hans/hennes fortsatta behandling och rehabilitering. Ur vårdpersonalens perspektiv kan en slaganfallspatient bara bli bättre, medan motsatsen gäller för den demente. »Slaganfallspatienter» skall rehabiliteras, medan omhändertagandet av »demenspatienter» i första hand inriktas på omvårdnadsåtgärder. Rehabilitering av demenssjuka anses inte höra till landstingets ansvarsområde utan till kommunens, i den mån resurser finns. I praktiken används sällan diagnosen VaD för patienter med kombinationen demens och stort bortfall av motoriska funktioner efter slaganfall.

## Hypertonibehandling mot demens kommer att dröja

Under 1980-talet betraktades AD och VaD som helt separata entiteter. Kombinationen av demens med hypertoni eller annan vaskulär riskfaktor var i praktiken liktydig med VaD, i synnerhet som DT sällan utfördes. Som en följd av detta ansågs förekomsten av hypertoni, diabetes och hjärt-kärlsjuk-

dom vara ovanligt låg vid AD. Patienter med VaD ansågs ha mer beteendestörningar och vara i behov av speciella omvårdnadsåtgärder. På senare år har synsättet på vad som är AD respektive VaD förändrats radikalt. Nästa årtionde kommer kanske diagnosen vaskulär AD (vAD) att användas för gamla patienter med vaskulära riskfaktorer och ett Alzheimerliknande sjukdomsförlopp. Eller får kanske rent av diagnosen åldersdemens en renässans?!

Kan VaD och AD förebyggas genom bättre behandling av högt blodtryck? Resultaten från den kognitiva substudien i SYST-EUR publicerades hösten 1998 [50]. I SYST-EUR randomiserades patienter över 65 år med systolisk hypertoni till behandling med en kalciumantagonist eller placebo. Här visades ett lägre antal nya fall av demens i behandlingsgruppen än i placebogruppen. Uppföljningstiden var dock bara två år, och det totala antalet fall var lågt (N=11 respektive 21), men intressant var att merparten av fallen klassificerades som AD. För närvarande pågår flera randomiserade prövningar som syftar till att undersöka om antihypertensiv behandling kan förebygga demens och kognitiv försämring. Dock är ju delta-gare i kliniska prövningar högselekterade med avseende på god ordinationsfölsamhet, och de är oftast kognitivt friska vid baseline. Det kommer därför att dröja innan vi säkert vet hur äldre med kognitiva störningar och hypertoni bäst ska behandlas. Tills vidare är det rimligt att se över vilket målblodtryck vi vill uppnå vid hypertoni-behandling av äldre patienter med glömska och demens. Inte minst är det viktigt att kontrollera om patienten verkligen kommer ihåg att ta sina läkemedel enligt ordination.

## Referenser

- Erkinjuntti T, Østbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1667-74.
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27: 30-6.
- Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994; 5: 145-7.
- Hulette C, Nochlin D, McKeel D, Morris JC, Mirra SS, Sumi SM et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology* 1997; 48: 668-72.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study

of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993; 328: 153-8.

- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
- Kilander L, Nyman H, Hansson L, Boberg M, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.
- Kilander L, Andrén B, Nyman H, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function. A cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816-20.
- DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Garner J et al. Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI twin study. *Stroke* 1999; 30: 529-36.
- Román GC. From UBOs to Binswanger's disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke* 1996; 27: 1269-73.
- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82.
- Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slieter AJC, van Harskamp F et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in The Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 151-4.
- Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ* 1996; 312: 805-8.
- Gambassi G, Lapane K, Sgadari A, Landi F, Carbonin P, Hume A et al. Prevalence, clinical correlates, and treatment of hypertension in elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2377-85.
- Kilander L, Boberg M, Lithell H. How do we treat, or not treat, high blood pressure in the oldest old? *Blood Pressure* 1997; 6: 372-6.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29: 75-81.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997; 244: 135-42.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.

*En fullständig referenslista kan erhållas från Lena Kilander, Länsgeriatriska kliniken, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.*