

Etiologiska subtyper och riskfaktorprofil vid ischemisk stroke före 70 års ålder

Resultat från the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke

Katarina Jood, Christian Blomstrand och Christina Jern

Etiologiska subtyper av ischemisk stroke bland patienter som insjuknat före 70 års ålder studerades i en stor fall kontrollstudie, the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke (SAHLSIS). Kryptogen stroke (d.v.s. bakomliggande orsak kan ej påvisas trots extensiv utredning) visade sig vara den vanligaste etiologiska subtypen (27%). Resultatet belyser behovet av ökad kunskap om de sjukdomsmekanismer som leder till stroke bland yngre. Riskfaktorprofil för de olika subtyperna studeras nu. Traditionella och "nya" vaskulära riskfaktorer, samt genetik och livsstil analyseras. Hittills har resultaten visat skillnader mellan olika etiologiska subtyper, både vad gäller riskfaktorprofil och prognos. Fynden understryker behovet av att ta hänsyn till den etiologiska subtypen vid studier av ischemisk stroke bland yngre. Ökad kunskap om riskfaktorprofiler kan i framtiden ge förutsättningar för mer individualiserade terapier.

Katarina Jood är specialistläkare, medicine doktor, Christian Blomstrand är överläkare, professor, och Christina Jern är överläkare, professor. Samtliga är verksamma vid Institutet för Neurovetenskap och Fysiologi, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet

Kontakt:

Stroke är en etiologiskt heterogen sjukdom där de två huvudtyperna, ischemisk och hemorragisk stroke illustrerar vidden i det bakomliggande patofysiologiska spektret. Ischemisk stroke är den vanligaste typen i alla åldersgrupper och svarar för ca 85 % av alla stroke. Patofysiologiskt orsakas

majoriteten ischemiska stroke av en intraarteriell trombotisering, antingen lokalt i en av hjärnans artärer eller genom embolisering. Bland äldre är insjuknandet ofta en följd ateroskleros eller embolisering från hjärtat pga. av förmaksflimmer [1]. Bland yngre är den bakomliggande mekanismen mer

mångfacetterad, och patogenesen förblir ofta oklar även efter en omfattande utredning [2-5].

Ischemiskt stroke är en multifaktoriell sjukdom, dvs orsakas både av arv och miljö [6]. Den ärftliga och den miljömässiga komponenten är ungefär lika stora [6]. Hypertoni, rökning, och diabetes utgör riskfaktorer där sambandet till stroke är väletablerat [1]. Fetma, fysiskt inaktivitet, hyperlipidemi, homocysteinemi, kronisk inflammation, låg psykosocial status och stress har också föreslagits som riskfaktorer för stroke, men dessa faktorer har ej studerats i samma omfattning. Vad gäller ärftlighet visar resultat från tvilling- och familjestudier att den genetiska komponenten är större bland yngre patienter [7,8]. Nyligen har data publicerats som talar för att stroke ärvs via modern i större grad än fadern [9,10]. Mekanismen bakom en sådan könsskillnad vid stroke är dock oklar. Det är också fortfarande i stort okänt vilka gener som har betydelse vis ischemisk stroke [8, 11,12].

Vår grupp har därför initierat en stor fall-kontroll studie, *"the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke" (SAHLSIS)*, där yngre patienter som insjuknat i ischemisk stroke inkluderats [13,14]. En övergripande målsättning med detta material är att studera betydelsen både av genetiska och miljömässiga faktorer vid ischemisk stroke och samspelet dem emellan. Som nämnts ovan är den etiologiska heterogeniteten stor och detta gäller särskilt i yngre åldersgrupper. Efter som det föreligger skillnad i patofysiologisk mekanism mellan de olika etiologiska subtyperna av ischemisk

stroke kan man anta att även riskfaktorprofilen varierar. Vissa faktorer kan vara gemensamma och andra kan vara subtypsspecifika. Stor vikt lades därför vid att fastställa den etiologiska subtypen av ischemisk stroke.

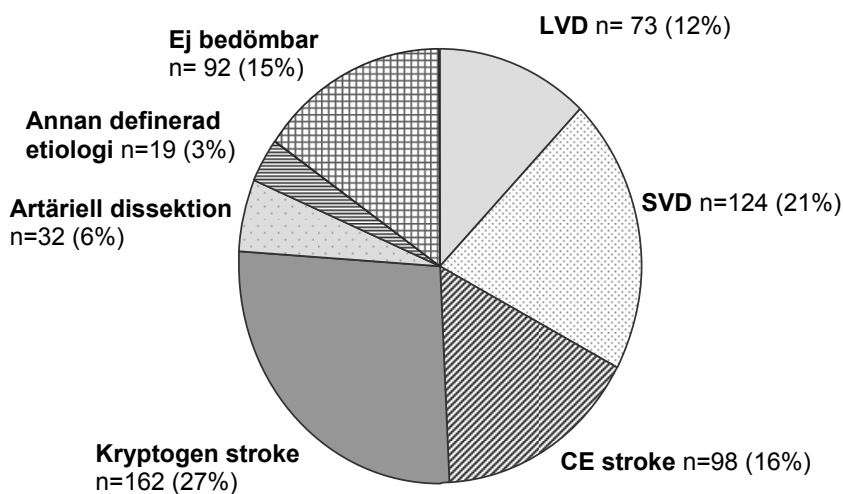
Beskrivning av "the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke" (SAHLSIS)

Under åren 1998-2004 rekryterades 600 konsekutiva patienter med förstagångsinsjuknande eller återfall i ischemisk stroke före 70 års ålder vid fyra strokeenheter i Västra Götaland. Till varje patient rekryterades en köns- och åldersmatchad kontroll utan klinisk aterotrombotisk sjukdom slumpvis från populationen i upptagningsområdet för respektive sjukhus. Samtliga 1,200 individer studerades utförligt avseende vaskulära riskfaktorer, ärftlighetsanamnes och livsstilsfaktorer. Helblod och plasma/serum togs tillvara i akutskedet samt vid en uppföljning efter 3 månader för patienter, och vid ett tillfälle för kontroller. Patienterna utreddes nog, och baserat på kliniska symtom, fynd från neuroradiologiska undersökningar av hjärna och cerebral cirkulation, EKG samt doppler/ultraljuds-undersökningar av halsartärer och hjärta klassificerades den etiologiska subtypen enligt standardiserade kriterier [14,15] i grupperna storkärlssjuka (LVD) (dvs. ateroskleros i stora och medelstora kärl), småkärlssjuka (SVD) drabbade perforerande ändartärer, ischemisk stroke pga. kardiell emboli (CE stroke), arteriell dissektion (dvs. blod pressas in i kärlväggen via en bristning i det innersta kärlväggskiktet, vilket kan

orsaka kärlstenos/okklusion och/eller trombbildning/embolier), annan definierad etiologi (innefattande bl.a. arteriter, fosfolipid-antikroppssyndrom, hematologiska sjukdomar, septiska embolier och komplikationer till kardiiovaskulära ingrepp), ej bedömbart (pga. av fler än en möjlig etiologi eller pga. av otillräcklig utredning), samt kryptogen stroke (bakomliggande orsak kan ej påvisas trots extensiv utredning).

Etiologiska subtyper i SAHLSIS

Medelåldern bland patienter och kontroller var 56 (18-69) år och 64 % var män. Fördelningen av de etiologiska subtyperna framgår av Figur 1. Den vanligaste subtypen var kryptogen stroke, följt av SVD. Endast cirka 10% av patienterna i denna relativt unga åldersgrupp uppfyllde kriterierna för aterosklerotisk storkärlssjukdom (LVD). Bland de 600 patienterna hade 108 (18%) haft stroke tidigare. Motsvarande andel i subtyperna var 19 (26%) för LVD, 24 (19%) för SVD, 21 (21%) för CE stroke och 18 (11%) för kryptogen stroke.



FIGUR 1. Fördelning av subtyper av ischemisk stroke i SAHLSIS. *LVD* indikerar storkärlssjukdom; *SVD*, småkärlssjukdom och *CE stroke* kardiell emboli. *Kryptogen stroke* representerar fall där man ej kunde påvisa någon bakomliggande orsak trots extensiv utredning, *Arteriell dissektion* innebär att blod pressas in i kärlväggen via en bristning i det innersta kärlväggsskiktet, vilket kan orsaka kärlstenos/okklusion och/eller trombbildning/embolier. *Annan definierad etiologi* omfattar patienter med vaskulit, hematologiska sjukdomar, fosfolipidantikroppssyndrom, septiska embolier och komplikationer till kardiiovaskulära ingrepp. *Ej bedömbart* omfattar patienter där utredningen identifierat mer än en möjlig etiologi samt fall där klassifikation ej varit möjlig på grund av otillräcklig utredning.

Traditionella riskfaktorer i relation till subtyp

Fördelning av ålder, kön och riskfaktorer för kontroller, ischemisk stroke och de fyra huvudsakliga subtyperna i SAHLSIS har beskrivits [13,14] och sammanfattas här i Tabell 1. Hypertoni, rökning, diabetes, hyperlipidemi, ärftlighet för stroke och yrke som ej kräver högskoleutbildning (enligt standard för svensk yrkesklassificering, SSYK 96) förekom oftare bland patienter jämfört med kontroller. Andelen män var störst i LVD-gruppen. I kryptogengruppen var andelen kvinnor något större och medelåldern

något lägre än i gruppen som helhet. Koronarsjukdom och/eller perifer artärsjukdom var vanligast i LVD- och CE-gruppen. I hela materialet var det 20% som inte uppvisade någon av de etablerade riskfaktorerna, dvs. hypertoni, diabetes och rökning. Motsvarande andel bland subtyperna var 10% för LVD, 13% för SVD, 26% för CE stroke och 25% för kryptogen stroke. Bland kontrollerna var det 48% som inte uppvisade någon av de etablerade riskfaktorerna.

Multivariat analys visade att hypertoni, rökning och diabetes var oberoende associerade med ischemisk stroke

TABELL 1. Ålder, kön och fördelning av riskfaktorer bland fall, kontroller och subtyper av ischemisk stroke

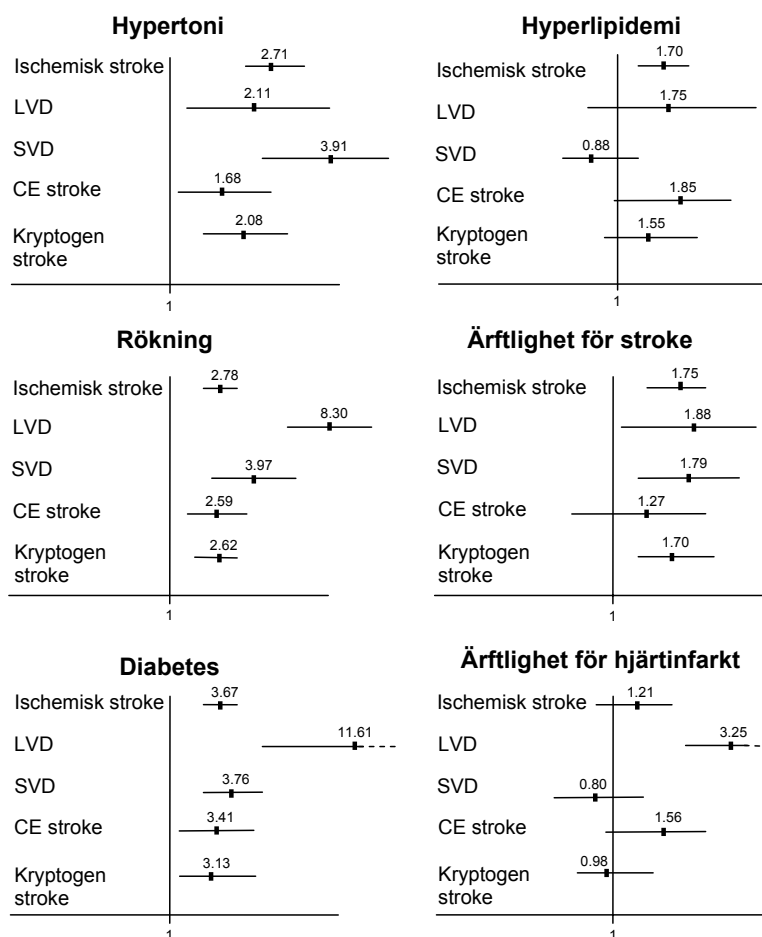
	Kontroll n=600	Ischemisk stroke n=600	LVD n=73	SVD n=124	CE n=98	Krypto- gen stroke n=162
Ålder, år (SD)	56 (10)	56 (10)	59 (8)*	58 (7)*	57 (10)	53 (12)†
Män, n (%)	385 (64)	385 (64)	54 (74)	77 (62)	66 (67)	95 (59)
Hypertoni, n (%)	224 (37)	354 (59)‡	44 (60)‡	89 (72)‡	50 (51)†	87 (54)‡
Diabetes, n (%)	33 (6)	114 (19)‡	25 (34)‡	26 (21)‡	19 (19)‡	23 (14)‡
Hyperlipidemi, n (%)	403 (67)	413 (76)†	53 (82)*	77 (71)	73 (82)†	107 (71)
Rökare, n (%)	109 (18)	233 (39)‡	39 (53)‡	54 (44)‡	34 (35)‡	60 (37)‡
Body mass index, medel (SD)	26.5 (4.0)	26.5 (4.5)	26.7 (4.6)	26.8 (4.3)	26.8 (4.8)	26.1 (3.9)
Yrke som ej kräver högskoleutbildning, n %	282 (52)	324 (62)‡	43 (67)*	64 (57)	50 (60)	94 (65)‡
Tidigare CAD och/eller PAD, n %	-	109 (18)	21 (29)	10 (8)	40 (41)	16 (10)
Ärftlighet för stroke, n (%)	162 (27)	229 (41)‡	31 (47)†	52 (43)‡	30 (34)	61 (40)†
Ärftlighet för hjärtinfarkt, n (%)	202 (34)	215 (38)	41 (62)‡	35 (29)	42 (47)*	52 (34)

LVD indikerar storkärlssjuka; SVD, småkärlssjuka; CE, kardiell emboli, CAD koronarsjukdom, PAD perifer artär-sjukdom. Fördelning jämfört med kontroller testades med χ^2 test för proportioner och med Student's t test för kontinuerliga variabler. * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$.

Hypertoni definierades genom läkemedelsbehandling för hypertoni och/eller blodtryck $>160/90$, diabetes genom kost eller läkemedelsbehandling för diabetes och/eller faste p-glukos >7.0 mmol/L, hyperlipidemi genom läkemedelsbehandling mot hyperlipidemi och/eller s-kolesterol >5.0 och/eller LDL >3.0 . Yrke klassificerades enligt standard för svensk yrkesklassificering 96, och ärftlighet för stroke och hjärtinfarkt definierades som stroke respektive hjärtinfarkt hos förstagrads släkting.

liksom med alla de fyra huvudsakliga subtyperna (Figur 2). Det fanns dock signifikanta skillnader mellan subtyperna; $p < 0.001$ för hypertoni, rökning och diabetes. Rökning och diabetes uppvisade starkast association till LVD medan hypertoni var starkast associerat till SVD. Liknande mönster för rökning och hypertoni har rapporterats tidigare från studier där stroke patienter inkluderats oavsett ålder [16,17]. Den starka associa-

tionen mellan diabetes och LVD har dock inte rapporterats tidigare. Våra resultat tyder således på att diabetes kan spela en viktig roll vid tidigt insjuknande i ischemisk stroke orsakad av ateroskleros. Hyperlipidemi uppvisade oberoende association till hela gruppen ischemisk stroke, men ingen signifikant association till någon av subtyperna. Oberoende association mellan yrke och ischemisk stroke eller subtyp observerades ej.



FIGUR 2. Multivariata Odds Ratio och 95% konfidensintervall för ischemisk stroke och de huvudsakliga subtyperna av ischemisk stroke. Logistisk regression med ålder, kön, hypertoni, rökning, diabetes, hyperlipidemi, yrke, ärftlighet för stroke och ärftlighet för hjärtinfarkt i modellen

Ärftlighet

Ärftlighetsanamnesen kartlades noggrant med hjälp av ett strukturerat formulär där deltagarna tillfrågades om föräldrar och syskon var vid livet eller döda, om de drabbats av hjärtinfarkt eller stroke, och vid vilken ålder. Ärftlighet för stroke och hjärtinfarkt definierades som förekomst av en förstegradssläkting med stroke respektive hjärtinfarkt. Vi fann att ärftlighet för stroke uppvisade signifikant association till ischemisk stroke [13,14]. Resultaten sammanfattas i Figur 2. Association var oberoende av etablerade vaskulära riskfaktorer [13,14]. Separat analys av kvinnor och män visade att associationen förelåg hos bägge könen [14]. Subtyps analys visade signifikanta skillnader med association till ärftlighet för stroke i LVD-, SVD- och kryptogengruppen, medan CE stroke inte visade någon signifikant association [13]. Liknande mönster har rapporterats från fall-kontroll studier som inkluderat patienter med ischemisk stroke i alla åldersgrupper [16,18]. Sambandet mellan ärftlighet för stroke och kryptogen stroke har dock inte rapporterats tidigare. Sambandet är särskilt intressant; dels eftersom kryptogen stroke utgör den vanligaste subtypen i vår studiepopulation, men också för att kryptogen stroke representerar en grupp där andra mekanismer än de redan kända (dvs. ateroskleros, lipohyalinos och hjärtsjukdom) har betydelse. Här kan exempelvis faktorer direkt relaterade till hemostas och inflammation ha större inflytande, och gener som reglerar dessa system kan bidra.

Till skillnad från ärftlighet för

stroke, fann vi att ärftlighet för hjärtinfarkt inte uppvisade någon association till ischemisk stroke [13,14] och Figur 2. Subtypsanalys visade dock ett starkt samband mellan LVD och ärftlighet för hjärtinfarkt [13,14], talande för ett gemensamt genetisk underlag för ateroskleros i koronara och precebrala/cerebrala kärl.

Upplevd stress

För närvarande studerar vi stress i SAHLSIS. Självupplevd stress har mätts med hjälp av ett enkelt formulär som har använts i prospektiva populationsstudier i Göteborg sedan 70-talet [19,20]. Ständig, men inte periodisk, stress har i dessa studier visat sig predicera både hjärtinfarkt och stroke. Formuläret användes nyligen i INTERHEART-studien [21] där man fann ökad förekomst av hjärtinfarkt i gruppen som rapporterade ständig stress under det senaste året eller längre. Man fann även en korrelation mellan graden av självupplevd stress enligt detta formulär och andra mått på stress såsom negativa livshändelser, depression, ekonomiska svårigheter och upplevelse av att inte kunna kontrollera sin situation, vilket stödjer validiteten för mätmetoden. Intressant var att associationen mellan hjärtinfarkt och stress mätt med hjälp av formuläret var oberoende av geografisk region, etnicitet och kön.

I SAHLSIS har patienterna svarat på samma formulär i akutskedet efter insjuknandet (dag 1-10). Våra preliminära resultat visar att ständig stress under det senaste året eller längre uppvisar signifikant association till ischemisk stroke [22]. Upplevd stress

uppvisade även signifikant association till vaskulära riskfaktorer, multivariat analys visar att associationen mellan stress och ischemisk stroke kvarstår efter justering för vaskulära riskfaktorer [22]. Även här finner vi preliminärt skillnad mellan subtyperna med association för LVD, SVD och kryptogen stroke, men inte för CE-gruppen [22]. Av vikt framgent är således att i prospektiva studier undersöka upplevd stress som riskfaktor vid olika subtyper av ischemisk stroke.

Studier av genetisk variation med fokus på hemostas och inflammation

Ärftlighet kan bidra till stroke på två principiellt olika sätt. För det första finns monogena sjukdomar som ger stroke såsom CADASIL och Fabry's sjukdom. Här orsakas sjukdomen av en mutation, dvs en ovanlig förändring i arvsmassan med stort genomslag. För det andra kan stroke vara polygen, dvs orsakas av vanliga variationer i ett flertal gener. Här ger en viss kombination av genetiska varianter, ofta även i kombination miljöfaktorer, en ökad sårbarhet för stroke. Monogena sjukdomar är ovanliga och förklarar endast en mycket liten del av strokefallen även bland yngre. Huvuddelen av det ärftliga inflytandet vid stroke förklaras därför av vanligt förekommande genetiska variationer, s.k. polymorfier. Eftersom intraarteriell trombotisering är en grundläggande patofysiologisk mekanism vid ischemisk stroke oberoende av subtyp har vi i SAHLSIS i första hand studerat betydelsen av polymorfier i gener som reglerar hemostassystemet.

Analysen har gjorts både avseende plasma nivåer av respektive protein och variation i de kodande generna. I vår första analys studerades det fibrinolytiska enzymet vävnadsplasminogenaktivator (t-PA) och dess huvudsakliga hämmare PAI-1 [23]. Nyligen analyserade vi även en nyupptäckt fibrinolyshämmare, "Thrombin activated fibrinolysis inhibitor" (TAFI) [24]. Eftersom det finns koppling mellan hemostas och inflammation kommer även inflammatoriska mediatorer att analyseras, där vi i ett första steg har studerat CRP [25]. Sammantaget visar våra resultat att de studerade hemostasproteinererna uppvisar association till samtliga huvudsakliga subtyper, medan inflammationsmarkören CRP endast visar oberoende association i LVD-gruppen [23-25]. Resultaten stödjer således antagandet att hemostasfaktorer har betydelse för ischemisk stroke oberoende av subtyp, medan inflammation i första hand tycks vara relaterad till ateroskleros.

Prognos

Patienterna i SAHLSIS följdes upp efter tre månader då följderna efter stroke-insjuknandet graderades enligt the modified Rankin Scale. Sju patienter dog innan uppföljningen. Andelen som var döda eller beroende av andra personer för ADL var 22% i hela gruppen ischemisk stroke, och andelen skiljde signifikant mellan subtyperna, med sämst utfall i CE gruppen (31% döda eller beroende) och bäst utfall i SVD gruppen (9% döda eller beroende) [13]. Multivariat analys visade att ärftlighet för stroke var associerad till minskad risk för död och

beroende, medan övriga riskfaktorer ej uppvisade signifikant association [13]. Resultatet talar således för ett starkare genetiskt inflytande vid mild stroke, alternativt att patienter med genetisk predisposition för stroke har en bättre förmåga till återhämtning. Nyligen startade vi en mer omfattande uppföljning 7 år efter insjuknandet med syfte identifiera faktorer, med hänsyn både till genetisk och miljö/livsstil, som har betydelse för prognosen på lång sikt.

Sammanfattning

Ischemisk stroke bland yngre är en mycket heterogen sjukdom. I SAHL-SIS har riskfaktorprofilen för olika subtyper av ischemisk stroke studerats. I denna unga studiepopulation var kryptogen stroke den vanligaste subtypen, vilket tydligt belyser behovet av ökad kunskap om de sjukdomsmekanismer som leder till att yngre personer insjuknar med ischemisk stroke. Resultaten från SAHL-SIS visar också distinkta skillnader mellan subtyper av ischemisk stroke, både vad gäller riskfaktorprofil och korttidsprognos. Fynden understryker betydelsen av noggrann karakterisering av den underliggande etiologiska subtypen vid kliniska studier av ischemisk stroke. Ökad kunskap om riskfaktorprofil och om vilka faktorer som har prognostisk betydelse vid olika subtyper av ischemisk stroke kan i framtiden ge förutsättning för en mer individualiserad och skraddarsydd, och därmed mer effektiv sekundärprevention och behandling

Referenser

1. Socialstyrelsens riktlinjer för strokesjukvård 2005 – medicinskt och hälsoekonomiskt faktabokument. Socialstyrelsen 2005.
2. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schroth G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191-5.
3. Adams HP Jr, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner M. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491-5.
4. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, Johnson CJ, Macko RF, McCarter RJ, Price TR, Sherwin R, Sloan MA, Wityk RJ. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:890-4.
5. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-9.
6. Brass LM, Alberts MJ. The genetics of cerebrovascular disease. *Baillieres Clin Neurol* 1995;4:221-45.
7. Floßmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:212-27.
8. Dichgans M, Hegele RA. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2006. *Stroke* 2007;38:216-8.
9. Lindgren A, Lovkvist H, Hallstrom B, Hoglund P, Jonsson AC, Kristoffersons U, Luthman H, Petersen B, Norrving B. Prevalence of stroke and vascular risk factors among first-degree relatives of stroke patients and control subjects. A prospective consecutive study. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:381-7.
10. Touze E, Rothwell PM. Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study. *Lancet Neurol* 2007;6:125-33.
11. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000;123:1784-812.
12. Nilsson-Ardnor S, Janunger T, Wiklund PG, Lackovic K, Nilsson AK, Lindgren P, Escher SA, Stegmayr B, Asplund K, Holmberg D. Genome-wide linkage scan of common stroke in families from northern Sweden. *Stroke* 2007;38:34-40.

13. Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke* 2005;36:1383-7.
14. Jood K. Risk factors in ischemic stroke. Dissertation, Göteborg University 2005.
15. Adams HO, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
16. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003;34:1364-9.
17. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34:2050-9.
18. Schulz UG, Floßmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke* 2004;35:819-24.
19. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991;68:1171-5.
20. Harmsen P, Rosengren A, Tspogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1990;21:223-9.
21. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:953-62.
22. Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Association between self-perceived psychological stress and ischemic stroke. Abstract. *Cerebrovasc Dis* 2006;21 (s4): 91.
23. Jood K, Ladenvall P, Tjärnlund-Wolf A, Ladenvall C, Andersson M, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2077-81.
24. Ladenvall C, Gils A, Jood K, Blomstrand C, Declercq PJ, Jern C. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:955-962.
25. Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladenvall P. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006;37:2018-23.

Summary in English

Etiological subtypes and risk factor profiles in ischemic stroke before 70 years of age

Etiological subtypes and risk factor profiles in ischemic stroke before 70 years of age were investigated in large case-control study, the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke (SAHLSIS). Cryptogenic stroke (i.e. no aetiology could be identified despite an extensive evaluation) was the most common etiological subtype (27%) in the study-population, which highlights the need of increased knowledge about the mechanisms that lead to ischemic stroke in the young. Risk factor analysis includes traditional and novel vascular risk factors as well as genetic and lifestyle factors. Differences between etiological subtypes were found both with respect to risk factor profiles and outcome. These findings underline that etiological subtypes should taken into consideration in stroke research. Increased knowledge about risk factor profiles may in the future lead to more patient-tailored therapies.

Keywords: ischemic stroke, etiological subtypes, risk factors