

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 30. april 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006;37:852-8.
2. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.
3. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30.
4. Grotta JC, Chiu D, Lu M et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999;30:1528-33.
5. Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL et al. Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* 2000;31:1667-71.
6. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-6.
7. Hjort N, Christensen S, Solling C et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol* 2005;58:462-5.
8. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 1996;36:726-36.
9. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP et al. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001;11:1220-30.
10. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T et al. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke* 1998;29:935-8.

Kardioembolisk apopleksi

Overlæge Henrik Egeblad & overlæge Bo Traberg Kristensen

Århus Universitetshospital, Skejby, Kardiologisk Afdeling B, og
Århus Universitetshospital, Aalborg, Neurologisk Afdeling

Omkring 20% af iskæmiske apopleksier anses for at være udløst af emboli fra intrakardiale tromber, vegetationer eller tumorer. Disse kan erkendes visuelt ved transtorakal ekkokardiografi (TTE) eller transøsofageal ekkokardiografi (TEE) (Tabel 1). Ekkokardiografi kan derfor forekomme at være rationel ved apopleksi. Prioritering af den kardiologiske kapacitet muliggør ikke undersøgelse af alle, og nyttevirkningen (andelen af resulterende evidensbaserede behandlinger) retfærdiggør næppe heller et sådant tilbud. F.eks. afsløres embolikilde med ny behandlingsekvens hos færre end 5% efter TTE og hos færre end 4% efter supplerende TEE. Tallene hidrører fra en metaanalyse gennemført af en arbejdsgruppe af nordiske kardiologer og neurologer. På baggrund af en omfattende litteraturgennemgang rekommanderedes en selektiv undersøgelsesstrategi [1], der med få ændringer inkorporeredes i den landsdækkende anbefaling for undersøgelse og behandling af apopleksipatienter [2]. I denne statusartikel resumeres baggrund og indhold suppleret med relevante resultater, der siden er fremkommet eller afventes.

Kardiale kliniske indikatorer for tromboemboli med oprindelse i hjertet

Atrieflimren

Atrieflimren er langt den hyppigste kardiale årsag til cerebral tromboemboli. Incidensen af cerebrovaskulært insult ved atrieflimren er ubehandlet ca. 4% pr. år, men reduceres til en

fjerdedel ved profylaktisk antikoagulationsbehandling med K-vitamin-antagonist.

Patienter med apopleksi og nyopstået atrieflimren bør henvises til kardiologisk udredning med TTE, hvormed man kan afgøre, om der foreligger specifik behandlingskrævende grundårsag (f.eks. stetoskopisk tyst mitralstenose eller nedsat myokardiefunktion), ligesom arytmi kan behandles. Ved tidligere velkarakteriseret hjertesygdom og velreguleret ventrikelfrekvens nødvendiggør tilstanden ikke yderligere kardiologisk undersøgelse. Behandling med K-vitamin-antagonist indledes eller genoptages efter 1-2 uger. Risiko for en ny apopleksi hos patienter med atrieflimren og apopleksi reduceres fra 12% uden behandling til 4% pr. år med antikoagulationsbehandling [2]. Det er derfor af stor vigtighed, at alle relevante patienter modtager dette behandlingstilbud.

Forsøg med kateterbaseret indsættelse af okkluder i venstre atriums aurikel hos patienter, der ikke tåler antikoagulation med K-vitamin-antagonist, nedsatte den forventede incidens af tromboemboli med godt 60%. I Danmark er behandlingen i forsøgsrækken givet komplikationsfrit til 17 patienter, men behandlingstilbuddet foreligger ikke p.t. Resultatet af kontrollerede undersøgelser afventes.

Elektrokardiogram

Der bør således foreligge elektrokardiogram (ekg) hos alle apopleksipatienter, der helst tillige bør tilbydes monitorerings-ekg mhp. paroksysmer af atrieflimren. Oplysning om anfald af hurtig, uregelmæssig hjertebanken bør foranledige ambulant døgnregistrering af hjerterytmen. Ekg kan også afsløre tegn på myokardieinfarkt, der bør føre til overvejelse om overflytning og behandling samt TTE mhp. vægtrombe i venstre ventrikel. Apopleksi som debutmanifestation

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tion af akut myokardieinfarkt med vægtrombe og emboli er dog sjælden.

Mislyd ved hjertestetoskopi

Mislyd kan dække over klassisk emboligivende hjertesygdom (mitralstenose, en benign tumor (myksom) i venstre atrium eller eventuelt mitralprolaps). Indikationen for ekkokardiografi skærpes til hastende TTE og TEE, såfremt patienten ud over mislyd har feber, eller hvis der er positiv bloddyrkning, som indikerer mulig endokarditis med emboli fra vegetationer. Endokarditis forekommer hos knap 500 patienter årligt i Danmark, og ca. 25% kompliceres med emboli. Apopleksi er af og til den primære indlæggelsesårsag.

Hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens i form af oplysning om funktionsdyspnoe eller manifest lungestase indikerer også TTE, såfremt tilstanden ikke tidligere er blevet karakteriseret og behandlet. Hjerteinsufficiens kan dække over tavs klapsygdom eller hyppigere nedsat myokardiefunktion f.eks. ved svær koronararteriesygdom, dilateret kardiomyopati eller myokarditis, som alle kan kompliceres med ventrikelvægtrombe og emboli.

Alder ≤65 år uden prædisponerende årsag til apopleksi

Ved alder ≤65 år uden prædisponerende årsag til apopleksi (hypertension, diabetes, hyperkolesterolemie, carotisplaques eller trombofili) fandt arbejdsgruppen det rimeligt at udrede med ekkokardiografi, selv hos patienter, der ikke havde mislyd, feber eller hjerteinsufficiens [1]. Sandsynligheden for sjælden embolikilde i hjertet (myksom, valvulært papillært fibroelastom (**Figur 1**), tavs mitralfejl, atriaseptumdefekt og uventet intrakardial trombose) er væsentligt større hos yngre personer end hos ældre. Også nogle af nedennævnte behandlingsmæssigt uafklarede årsager til tromboemboli forekommer særlig hyppigt hos yngre patienter. Omvendt var alder over 65 år en selvstændig risikofaktor for cerebralt insult i studier af patienter med atrieflimren [3].

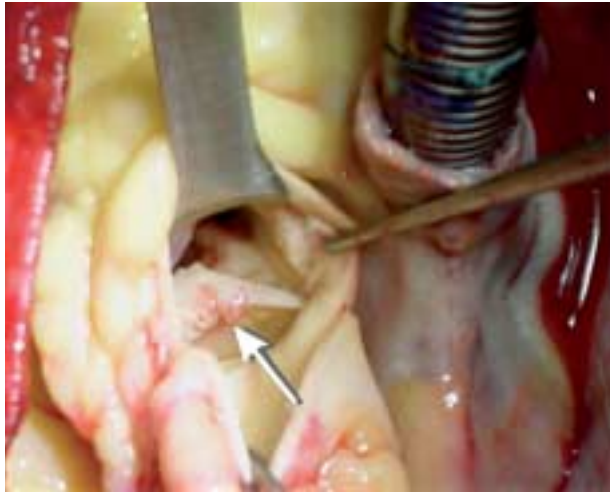
Neurologiske indikatorer for tromboemboli med oprindelse centralt i kredsløbet

De følgende kliniske træk kan sandsynliggøre, men ikke bevise, at en kardioembolisk mekanisme ligger til grund for en ny apopleksi. Andre mekanismer skal derfor også overvejes sideløbende. Cerebrale insulter, der inddrager flere forskellige

Tabel 1. Embolikilder i hjertet og centrale aorta, sekundær profylakse efter apopleksi.

Embolikilde	Diagnose	Behandling
Trombe		
<i>Baggrund</i>		
<i>Venstre atrium</i>		
Atrieflimren	Klinisk/ekg	anti-vitamin K
Mitralstenose	TTE	anti-vitamin K, klapsubstitution
<i>Venstre ventrikel</i>		
AMI	Klinisk/ekg/TTE	anti-vitamin K, almen AMI-behandling
Aneurisme	Ekg/TTE	anti-vitamin K, antikongestion
Dilateret kardiomyopati	Klinisk/ekg/TTE	anti-vitamin K, antikongestion
Myokarditis	Klinisk/ekg/TTE	anti-vitamin K, antikongestion, (prednison)
<i>Ventrikelsvigt, f.eks. ved</i>		
Diffus koronarsygdom	Klinisk/ekg/TTE	anti-vitamin K, mulig revaskularisering
Aortastenose	Klinisk/TTE	anti-vitamin K, klapsubstitution
<i>Centrale aortaplaques</i>		
Prominerende ≥ 4 mm	TEE	Acetylsalicylsyre, statin
Ulcererende med trombe	TEE	anti-vitamin K, statin
Valvulær		
<i>Endokarditis</i>		
Mitral- eller aortaklap		
Vegetationer, ofte mobile ≥ 1 cm	TTE + TEE	Antibiotika, mulig klapsubstitution
Mitralprolaps	TTE	Acetylsalicylsyre Recidiv: anti-vitamin K
Tumor		
Myksom	TTE/TEE	Tumorekstirpation
Valvulært fibroelastom	TEE	Klapplastik eller klapsubstitution
Sarkom	TTE/TEE	Onkologisk ± tumorekstirpation
Indirekte		
Atriaseptumdefekt		
Persisterende foramen ovale	TTE + TEE	Kateterbaseret indsættelse af okkluder
± atriaseptumaneurisme	TTE + TEE + kontrast	Acetylsalicylsyre
Pulmonal arteriovenøs fistel	TTE + TEE + kontrast	Kateterbaseret fistelokklusion

Anti-vitamin K = vitamin K-antagonist; TTE = transtorakal ekkokardiografi; TEE = transøsofageal ekkokardiografi; AMI = akut myokardieinfarkt; Ekg = elektrokardiogram. Behandlingsforslag er vejledende.



Figur 1. Peroperativt billede af en lille, benign, men embologivende tumor (papillært fibroelastom – pil) på aortaklappen hos en 62-årig mand, der havde haft gentagne transitoriske cerebrale iskæmitilfælde. Der var ingen mislyd eller andre kliniske kardiiale manifestationer, men som led i det skitserede udredningsprogram var der gennemført ekkokardiografi, der præoperativt havde afsløret den lille tumor. Klappen erstattedes af mekanisk klapprotese, og over de følgende fem år forekom der ikke yderligere cerebrale iskæmiske hændelser.

karområder samtidigt eller sekventielt, støtter formodningen om central kredsløbsårsag til apopleksi, enten som emboli fra hjertet eller proksimalt fra aorta. Karakteristisk er også en pludseligt indsættende sygdomstilstand med maksimalt udviklede neurologiske udfald i løbet af få minutter ikke sjældent ledsaget af bevidsthedspåvirkning, og ofte med kortikale deficit som afasi og *neglect*, hvor specielt optræden af global afasi uden hemiparese tyder på embolisk genese. Omvendt anses hemiparese uden ledsagende kortikale eller sensoriske udfald for at svække mistanke om emboli. Blødningsindslag i infarktområdet ses i op til 70% af kardioembolisk betingede apopleksier, men medfører kun sjældent klinisk forværring. Påvisning af tidlig rekanalisering af et okkluderet kar styrker ligeledes mistanke om emboli og forklarer formentlig fænomenet *spectacular shrinking deficit* hvor initialt svære fokalneurologiske udfald efterfølges af hurtig spontan symptomremission.

Klinisk stumme, behandlingsmæssigt uafklarede årsager til cerebrovaskulær tromboemboli

Persisterende foramen ovale og atriaseptumaneurisme

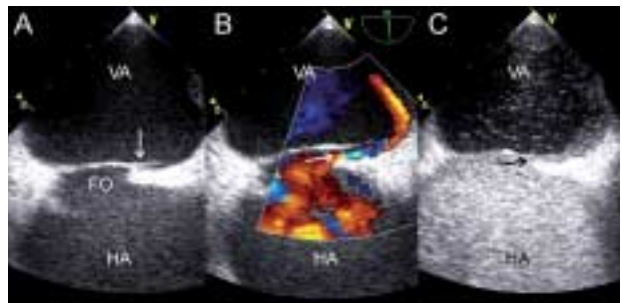
Persisterende foramen ovale (PFO) forekommer hos 20-25% af alle, atriaseptumaneurisme (ASA) hos under 5%, men begge forekommer væsentlig hyppigere i populationer med cerebrovaskulært insult hos patienter, der er yngre end 50-60 år [1, 4]. Det antages, at klinisk stumme trombefragmenter fra venesystemet kan føres gennem PFO til systemkredsløbet under forbigående højre-venstre-shunt; f.eks. lige efter anvendelse af bugpressen, der tilbageholder blodet fra højre atrium. Ophævelse af presset fører til øget blodindstrømning i højre atrium, og PFO åbnes, hvis trykket her overstiger tryk-

ket i venstre atrium (**Figur 2**). Et hosteanfald kan føre til samme. ASA forekommer hyppigt sammen med PFO, og ASA er i ekstremt sjældne tilfælde beskrevet med indhold af trombe [1]. I en undersøgelse af apopleksipatienter med ASA, hvor acetylsalicylsyre blev givet som sekundær profylakse, forekom der ingen recidiver [5]. Behandlingen svarer således til konventionel sekundær profylakse efter apopleksi, og undersøgelse for ASA kan i almindelighed ikke anses for at være indiceret.

ASA og PFO påvises bedst ved TEE, men højre-venstre-shunt gennem PFO kan allerede afsløres og udelukkes ved TTE med kontrastinjektion. Der injiceres 10 ml agiteret isoton NaCl, som indeholder mikrobobler, der normalt elimineres i lungekredsløbet. Påvisning af kontrastbobler i venstre atrium efter Valsalvas manøvre indikerer derfor PFO. Samme effekt trods unkladelse af Valsalvas manøvre kan ses hos patienter med pulmonale arteriovenøse fistler. Disse kan også kompliceres med cerebral emboli fra venesystemet.

I en større randomiseret undersøgelse af apopleksipatienter med PFO har man ikke påvist bedre effekt af K-vitamin-antagonist som sekundær profylakse end af behandling med acetylsalicylsyre kombineret med clopidogrel [6]. PFO kan afslukkes ved kateterbaseret indsættelse af okkluder, men resultatet af randomiserede undersøgelser afventes [7]. Påvisning af PFO har således ikke hidtil medført nogen sikker behandlingsgevinst. Hertil kommer, at risiko for koincidens af PFO og apopleksi er 20-25%, svarende til forekomsten af PFO i baggrundsbefolkningen. Undersøgelse for PFO er i almindelighed ikke indiceret.

Tilfælde med truende paradoks emboli ses, når ekkokardiografi undertiden afslører en trombe, der er inkarcereret i PFO. Dette forekommer imidlertid udelukkende hos patienter med permanent overtryk i højre atrium efter mindst submassiv lungeemboli. Ejendommeligt nok er komplicerende cere-



Figur 2. Transesofageal ekkokardiografi hos patient med persisterende foramen ovale (PFO). Længdesnit gennem atriene og atriaseptum, hvor kranialt er til højre, kaudalt til venstre i billederne. A. Under normal respiration er foramen lukket (pil). FO, fossa ovalis. B. Umiddelbart efter Valsalvas manøvre åbnes PFO, og blod strømmer fra højre atrium (HA) til venstre atrium (VA), hvor der dannes en hvirvel, her illustreret ved farve-Doppler-metoden. Rødt illustrerer blodstrøm mod transduceren (opad i billedet), blå væk fra, mens den hurtige strøm gennem PFO markeres som blandet grøn, gul og blå farve. C. Tilsvarende kontrastekokardiografi er oftest mere sensitiv. HA er helt udfyldt af kontrastbobler, der danner en kraftig strøm gennem PFO (pil) og igen danner en hvirvel mod loftet af VA med snevej i resten af VA.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktaboks

Ca. 20% af iskæmiske apopleksier skyldes emboli fra hjertet

Mistanken styrkes ved infarkter i flere territorier

Kardiologisk undersøgelse anbefales hos:

- Alle patienter med nydiagnosticeret mislyd, hastende ved feber eller positiv blodtrykning
- Alle patienter med nydiagnosticeret hjerteinsufficiens
- Patienter ≤ 65 år uden etableret prædisposition til cerebrovaskulær sygdom (hypertension, diabetes, carotisplaques, trombofili)

Alder < 50 år kan indicere transøsofagal ekkokardiografi,

- hvis den almindelige ekkokardiografi ikke afklarer tilstand og behandlingsstrategi tilfredsstillende

brovaskulær iskæmi sjælden hos sådanne patienter, men operation anbefales.

Ateromatøse plaques i aorta og ulcererede plaques med tilhæftede mobile tromber

Ateromatøse plaques i aorta og ulcererede plaques med tilhæftede mobile tromber ses jævnligt ved TEE. De forekommer hos ældre patienter især i aorta descendens, sjældnere i arcus og sjældent i ascendens. Incidensen af cerebrovaskulær iskæmi er øget hos patienter med plaques, som prominerer mindst 4 mm ind i lumen, og den er yderligere øget, hvis der er mobile tromber tilknyttet [8, 9]. Resultaterne af mindre, kontrollerede, ikke-randomiserede undersøgelser tyder på effekt af acetylsalicylsyre og statiner hos patienter med prominente plaques og på effekt af K-vitamin-antagonist, når der ses mobile tromber [8, 9]. Resultatet af en større randomiseret undersøgelse afventes [10]. Indtil videre er der ikke dokumenteret behandlingsmæssig konsekvens af at udføre TEE mhp. ateromatøse og trombose i aorta. TEE i dette øjemed er indtil videre ikke indiceret.

Konklusion

Kardial årsag til apopleksi er almindelig. Ekkokardiografi er velegnet til at afsløre baggrunden, men de behandlingsmæssige konsekvenser er generelt meget begrænsede. Der kan derfor fortsat anbefales en selektiv strategi. Når der fokuseres på nyopstået atrieflimren, stetoskopisk mislyd og hjerteinsufficiens og på yngre patienter, er der god chance for at afdække både de hyppige årsager til emboli fra hjertet og de sjældne, men vigtige årsager, der kræver specifik, ofte hjertekirurgisk behandling (Tabel 1). Påvisning af væsentlige behandlingsgevinster i relation til PFO og aorta-plaques kan indicere TEE i et omfang, der ikke for tiden kan honoreres.

Korrespondance: *Henrik Egeblad*, Kardiologisk Afdeling B, Århus Universitets-hospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: egeblad@dadlnet.dk

Antaget: 4. september 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Egeblad H, Andersen K, Hartiala J et al. B. Role of echocardiography in systemic arterial embolism *Scand Cardiovasc J* 1998;32:323-42.
2. Petersen P, Alslev T, Andersen G et al. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. Sekretariatet for Referenceprogrammer 2003 med opdatering 2005. Sundhedsstyrelsen. www.sfr.dk/april 2007.
3. Atrial fibrillation investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from three clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-20.
4. Kristensen B, Malm J, Carlberg B et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years. *Stroke* 1997;28:1702-9.
5. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
6. Homma S, Scacco RL, Di tullio MR et al for the Cryptogenic Stroke Study (PICCS) investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002;105:2625-31.
7. Kaplan AV, Lukowitz TG, Robb JF. PFO closure for prevention of recurrent stroke in patients after cryptogenic stroke: the imperative of completing randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:6-8.
8. Dressler FA, Craig WR, Castello R et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-8.
9. Ferrari F, Vidal R, Chevalier T et al. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1713-22.
10. McLeod MR, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:487-9.