

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Udviklingsmuligheder

De skitserede akutte og subakutte behandlingsmuligheder vurderes skønmæssigt at kunne tilbydes 20-25% af alle apopleksi-patienter, så snart de organisatoriske forhold er på plads, og det er næste trin i en nødvendig faglig udvikling. Behandlingsindsatsen er afhængig af en bred folkeoplysning, en god præklinisk organisation og visitation samt et godt og smidigt tværfagligt samarbejde mellem forskellige specialer og personalegrupper. Med udgangspunkt i apopleksidatabasen i det Nationale Indikator Projekt er det oplagt, at andelen af akut behandling monitoreres - i første omgang ved at registrere andelen af patienter med akutte iskæmiske apopleksier, der behandles med trombolyse. Epidemiologiske studier og sundhedsøkonomiske analyser vil kunne belyse og dermed raffinere organisationen. Det tværfaglige samarbejde fører naturligt til en styrket forskningsindsats udgående fra miljøer med en højere klinisk faglig kompetence sammenlignet med, hvad en monofaglig disciplin kan tilbyde. De billeddiagnostiske muligheder udvides kraftigt i disse år, og viden udbygges systematisk til gavn for en stor og vanskelig patientgruppe med behov for diagnostisk nuancering og individuel behandling.

Korrespondance: *Grethe Andersen*, Neurologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: gande@as.aaa.dk

Antaget: 14. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi, København: Sundhedsstyrelsen 2005. www.sst.dk/april 2007.
2. The Atlantis, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigation. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
3. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation and understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-17.
4. Audebert HJ, Kukla C, von Claranau SC et al. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke. The telemedic pilot project for integrative stroke care (TEMPis) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-91.
5. Landt-blom AM, Fridriksson S, Boivie J et al. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354-60.
6. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomised study. *J Neurosurg*. 2002; 97:771-8.
7. Astrup J. »Ultra-tidlig« antifibrinolytisk behandling af subarachnoidal blødning med tranexamic acid. *Ugeskr Læger* 2006;168:1107-11.
8. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
9. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
10. Rothwell PM. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neu* 2006;5:323-31.

Billeddiagnostik af patofysiologien ved akut apopleksi

Læge Mahmoud Askhanian, læge Niels Hjort, læge Christine Sølling, overlæge Carsten Gyldensted & overlæge Leif Østergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neuroradiologisk Forskningsenhed/ Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab og Neuroradiologisk Afdeling

I de seneste år har der været stigende fokus på behandlingen af akut iskæmisk apopleksi, specielt intravenøs trombolyse. Avancerede computertomografi (CT)-metoder og magnetisk resonans (MR)-metoder, som kan gennemføres i apopleksiens akutte fase, har muliggjort visualisering af hjernens flowforhold og de iskæmiske skader. Dette har på afgørende vis øget forståelsen af patofysiologien ved akut apopleksi. I Danmark behandles der kun med intravenøs givet trombolyse inden for tre timer efter symptomdebut. Med patofysiologisk baserede

MR- og CT-undersøgelser vil man i fremtiden formodentlig kunne udvide dette tidsvindue til seks timer [1].

Patofysiologi og biokemi

Stenose eller okklusion af en cerebral arterie medfører reduktion af det distale perfusionstryk i det tilhørende hjernevævsområde. Hvis det nedsatte perfusionstryk ikke kan kompenseres af den cerebrale autoregulation, opstår der hypoperfusion i det pågældende område.

I det iskæmiske område bevirker iltmanglen, at ATP-produktionen falder i de hårdest ramte neuroner. ATPase-pumpens funktion bliver følgelig kompromitteret i dette område. Flux af ekstracellulære ioner ind i cellerne fører til cytotoxic ødem med opsvulmning af neuronerne til følge.

Den iskæmiske kerne i det cerebrale infarkt er ofte omgivet af et større truet vævsområde kaldet penumbra (halvskygge). *Astrup et al* definerede penumbraen som et hypoperfunderet område omkring infarktets uden neuronal aktivitet, men med bevaret membranpotentiale og homeostase [2]. I den iskæmi-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ske penumbra er den lokale blodgennemstrømning reduceret til 12-20 ml/100 g væv/min.

En vigtig faktor for hjernevævets overlevelse er længden af iskæmitiden fra arterieokklusionen, til reperfusion indtræder. Målet for medikamentel trombolyse er at reperfundere penumbrazonen. Hvis blodtilførslen ikke reetableres, eller hvis perfusionstrykket falder yderligere, starter en række processer, der påvirker neuronernes og gliacellernes membranpotentialer og ionbalance. Det resulterende cytotoxiske ødem er vigtigt for synliggørelsen af infarktets iskæmiske kerne på magnetisk resonans-*imaging* (MRI).

Billeddiagnostik ved akut apopleksi

Billeddiagnostikken har til formål: 1) at påvise eller udelukke en blødning i hjernen, 2) at påvise irreversibel vævsskade i den iskæmiske kerne, 3) at visualisere det hypoksiske hjernevæv i penumbrarandzonen, som kan reddes ved reperfusion og evt. 4) at lokalisere den tilgrundliggende arterieokklusion.

Påvisning/eksklusion af hæmatom

Det er vigtigt for den akutte billeddiagnostik at kunne detektere intracerebral blødning, idet trombolysbehandling da er kontraindiceret. Computertomografi (CT) er velegnet hertil, men også MRI med T2*-vægtet sekvens er meget sensitiv til diagnostik af såvel de primære blødninger som de hæmoragiske transformationer, der kan opstå 3-7 dage senere i forløbet af en iskæmisk apopleksi [3].

Det iskæmiske infarkt

Til diagnostik af akut apopleksi anvendes oftest CT, som kan udføres på alle danske hospitaler. Cytotoksisk ødem øger hjernevævets gennemtrængelighed for røntgenstråler (gør det hypodent), hvilket mindsker kontrasten mellem grå og hvid substans. Undertiden observeres et hypodent område, som fylder ca. en tredjedel af arteria cerebri medias forsyningsområde, hvilket som regel er det omgivende putamen. Men selv erfarne radiologer kan have svært ved at se disse forandringer i sygdommens allerførste timer [4]. I en undersøgelse af oven-

nævnte MCA-tegn på CT fandt man en sensitivitet på kun 78% [5].

Med diffusionsvægtet MR visualiserer man vævsområder, hvor hypoksiske, opsvulmede celler giver indskrænkning af vandmolekylernes frie diffusion i det ekstracellulære rum. Under normale forhold medfører vandmolekylernes (og dermed protonernes) frie diffusion en naturlig svækkelse af MR-signalet. På grund af den nedsatte diffusion i det formindskede ekstracellulærrum mellem de opsvulmede neuroner fremstår den iskæmiske kerne som et hyperintens (hvidt) område på diffusionsvægtede MR-billeder (**Figur 1A**).

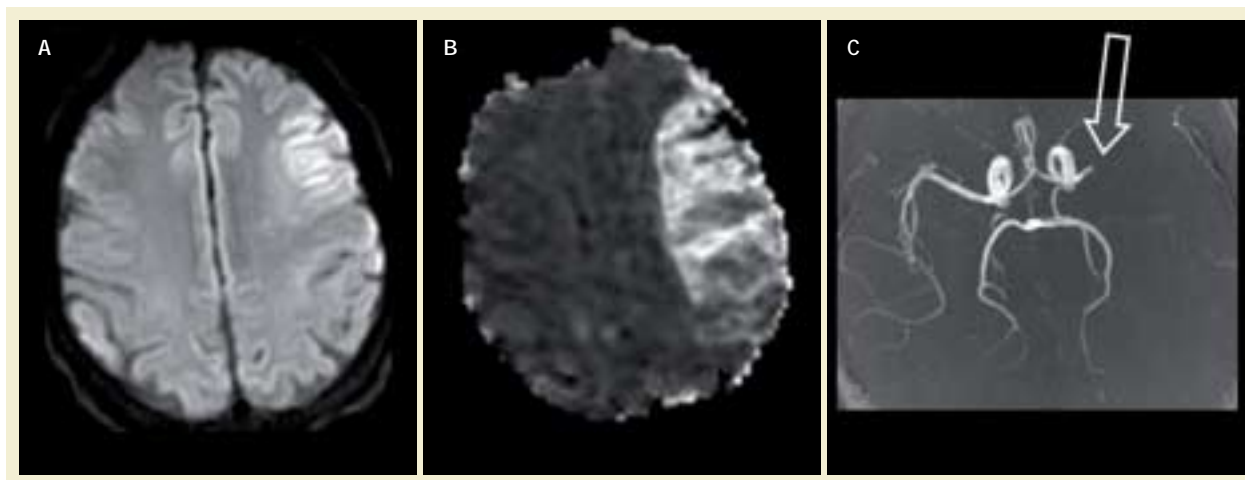
Inden for de første seks timer kan cerebralt infarkt påvises ved hjælp af diffusionsvægtet billeddannelse (DWI) med en sensitivitet på 95% og en specificitet på 100% [6]. Et iskæmisk infarkt kan påvises med MR så tidligt som 11 minutter efter symptomdebut [7]. Signalet i DWI-billeder er desuden afhængige af det vasogene ødem, som opstår i dagene og ugerne efter apopleksien, det såkaldte *T1 shine through*-fænomen. For at kunne skelne mellem akutte og subakutte infarkter suppleres MR-undersøgelsen med T2-vægtede billeder, der viser det sene vasogene ødem. Ud fra DWI-billederne beregner man såkaldte apparent diffusionskoefficient (ADC)-billeder, som udtrykker den totale vanddiffusion. ADC er lav i den akutte fase, hvor der er cytotoxisk ødem, og infarktets fremstår derfor mørkt, hvorimod ADC er forhøjet i områder med vasogent ødem og nekrose. Med kombinationen af DWI, ADC og T2-billeder (eller *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)) kan man derfor med stor sikkerhed afgøre, om patienten har et infarkt, og i givet fald om dette er nyt eller ældre. Efter trombolysbehandling ses der ofte en moderat forbigående mindskning af læsionens størrelse på DWI-billederne. Dette fænomen er for tiden genstand for omfattende forskning.

Hypoperfusion

Ved perfusionsvægtet MRI optager man under bolusinjektion af et gadoliniumholdigt kontraststof en række hurtige T2* eller T2-vægtede billeder. Herved følger man kontrastmolekylernes passage gennem det cerebrale karnetværk. Ved matematisk bearbejdning af disse billeder kan man generere en række mål for blodgennemstrømningen [8]: cerebralt blodflow (CBF), cerebralt blodvolumen (CBV) og gennemsnitstransittid (MTT). Hos patienter med apopleksi medfører blodproppen i den tilførende arterie en forsinket passage gennem det ramte område (forlænget MTT), som fremstår hyperintens (hvidt) på et MTT-billede (**Figur 1B**). Ved hjælp af en perfusionsvægtet billeddannelse (PWI) finder man hos den akutte patient ofte en PWI-læsion (område med forlænget MTT), som er større end den iskæmiske kerne på DWI. Forskellen betegnes som en PWI-DWI-*mismatch* og antages at afspejle den iskæmiske penumbra. Ved at bedømme disse billeder kan radiologen danne sig et indtryk af, hvor meget væv der potentielt kan reddes.

Forkortelser

ADC: apparent diffusionskoefficient
CT: computertomografi
CTA: CT-angiografi
DSA: <i>digital subtraction angiography</i>
DWI: diffusionsvægtet billeddannelse
PWI: perfusionsvægtet billeddannelse
ICH: intracerebral hæmorage
MCA: <i>middle cerebral artery</i>
MR: magnetisk resonans
MRA: MR-angiografi
MTT: gennemsnitstransittid



Figur 1. En 61-årig mand havde akut indsættende neurologiske symptomer i form af højresidig hemiparese, facialispåre, hemianopsi, afasi m.m. A. Infarkt på et diffusionsvægtet billede. B. Forlænget gennemsnitstransittid, hvilket er foreneligt med hypoperfusion i en stor del af den venstre hemisfære. C. Magnetisk resonansangiografien viser aflukning af den proksimale del af arteria cerebri media (vist med pil).

Ved CT-baserede perfusionsundersøgelser kan man også fremstille det nævnte hæmodynamiske billede. Her injiceres en bolus af jodholdigt kontraststof, hvis passage gennem det cerebrale kredsløb kan følges på grund af den øgede absorption af røntgenstrålingen. Typisk foretages perfusionsundersøgelsen med en multidetektor-CT-skanner efter den primære CT, som jo udføres for at udelukke intracerebral blødning. CT har ikke samme følsomhed for akut iskæmi som MR, idet alene perfusionsparametre ligger til grund for påvisning af henholdsvis den iskæmiske kerne og penumbra. *Wintermark et al* har defineret den iskæmiske kerne som området med det sværeste fald i det regionale CBV, det vil sige en reduktion af det regionale blodvolumen til under 40% af det normale [9]. Ved at identificere dette område og subtrahere det fra den samlede perfusionsdefekt kan man beregne den CT-baserede penumbra.

Arterieokklusion

Angiografi har været anvendt til påvisning af arterielle stenoser og okklusioner i de seneste 50 år, men anvendes mindre og mindre efter fremkomsten af CT og MR. Ved angiografi får man en række nyttige informationer om den patologi, der ligger til grund for patientens symptomer (Figur 1C). Angiografi er helt nødvendig i de tilfælde, hvor der foretages interventionel neuroradiologisk behandling i form af intraarteriel trombolyse eller trombektomi. De digitale subtraktionsbilleder produceres ved elektronisk subtraktion af røntgenbillederne før og efter kontrastinjektionen. Men DSA er principielt en invasiv undersøgelse med kateter i hjernens tilførende arterier, der hos apopleksipatienter er sæde for arteriosklerose. Deraf følger risiko for yderligere udløsning af trombose og emboli. Der findes flere forskellige MR-angioteknikker: fase-kontrast, *time of flight* og endelig gadoliniumholdigt kontrastmiddelbolus-MR-angiografi (MRA). Ved de to førstnævnte teknikker

anvender man alene det strømmende blod som »kontrastmiddel«. CT-angiografi (CTA) giver mulighed for at undersøge karrene fra arcus aortae til circulus willisi. Man anvender en maskinindsprøjet bolus af et jodholdigt kontrastmiddel ved denne undersøgelse, som foretages på en multislice CT-skanner. CTA er lige så god som MRA, når der er tale om arteriosklerose i relativt store kar som circulus willisi og den proksimale del af MCA. Desuden kan CTA som sidegevinst give radiologen et visuelt indtryk af graden af kollateral blodforsyning, hvilket har klar prognostisk værdi [10].

Intraarteriel medikamentel trombolyse og mekanisk trombektomi kræver neuroradiologisk interventionseksperise og døgnvagt af hele interventionsteamet. Intraarteriel trombolyse anvendes, når intravenøs indgift ikke har opløst tromben, og behandlingsvinduet kan udvides med et par timer. Nye trombolytika som desmoteplase (udvundet af flagermusespyt) vil formodentlig også give et par timer ekstra behandlingstid. Både ved intraarteriel trombolyse og ved mekanisk trombektomi skal tromben sidde på et sted, som er tilgængeligt for mikrokaterisering og anvendelse af lassoslynge, det vil sige ikke for langt perifert i kartræet.

Konklusion

Moderne billeddiagnostiske metoder, hvormed man kan belyse patofysiologien, er centrale for forskningen i apopleksi og for den akutte behandling af patienterne. MRI har den største sensitivitet og specificitet, når det gælder diagnosticering af akut iskæmisk apopleksi (som ses i 85% af tilfældene). Med de nye MR- og CT-teknikker forventes tidsvinduet for medicinsk trombolysbehandling at kunne fordobles.

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