

Apopleksi

Apopleksi er en af de væsentligste årsager til kroniske funktionstab og tab af livskvalitet i den ældre del af befolkningen. Forebyggelse og rehabilitering har hidtil været de eneste muligheder for at imødegå konsekvenserne af apopleksi. Mange års forskning i medicinsk neuroprotektion har endnu ikke båret frugt. Derimod foreligger der nu solid dokumentation for effekten af trombolyse, om end cost-benefit-relationen fortsat er kontroversiel.

Behandlingens succes er helt afhængig af hurtig undersøgelse og medicininfusion, hvilket stiller store krav til organiseringen, hvis en større del af befolkningen skal have glæde af behandlingen. Med dette temanummer ønsker redaktionen at give en samlet oversigt over den tilgængelige viden om apopleksi.

Redaktør Mads Ravnborg

E-mail: mads.ravnborg@stofanet.dk

Apopleksi – en akut sygdom

Overlæge Grethe Andersen, professor Jens Astrup & professor Torben V. Schroeder

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital, Neurokirurgisk Afdeling, og Rigshospitalet, Karkirurgisk Klinik RK, Abdominalcentret

Akut apopleksi er ikke længere en sygdom, man kan vente med at behandle. Apopleksi er ikke en simpel sygdom, som kan behandles af yngste læge uden supervision. Akut apopleksi kræver et veludbygget beredskab, adgang til akut skanning, omhyggelig monitorering, specialistvurdering og teamsamarbejde, hvis det skal lykkes at ændre prognosen. Meget kan gøres for at rette op på en cerebral skade efter apopleksi, men det er bedre at begrænse eller undgå skade i det lange løb, ikke kun af hensyn til den enkelte, men også af hensyn til samfundets økonomi.

Førstegangsapopleksi forekommer hos 12.000 personer i Danmark hvert år og udgøres af iskæmisk apopleksi i 85% af tilfældene, af intracerebral hæmoragi i 10% og subaraknoidalblødning i 5%.

Nye skanningsmuligheder har øget den patofysiologiske forståelse af akut apopleksi, og læringen derigennem har stor klinisk betydning for udviklingen af nye behandlingsstrategier og præcisionen, hvormed valg af akut og subakut behandling foretages.

Politisk og fagligt er opmærksomheden på apopleksi steget markant i de senere år, ikke mindst via overordnede WHO-initiativer (MONICA-studierne, Helsingborg I- og II-deklARATIONERNE), store randomiserede internationale behandlings-

studier og nationale handlingsplaner [1]. Apopleksi er en af de dyreste enkeltsygdomme i sundhedsvæsenet og er den hyppigste årsag til erhvervet handicap i voksenalderen.

Akut behandling

Trombolyse

Trombolysebehandling med rekombinant plasminogenaktivator – Actilyse (rtPA) er indtil videre den eneste behandling, der er godkendt til akut iskæmisk apopleksi. Med indførelsen af denne behandling er et specialt vagtberedskab på udvalgte afdelinger i hver region nødvendigt, og dermed er en subspecialisering imellem de behandlende apopleksiafdelinger også nødvendigt. Trombolysebehandlingen er meget effektiv, når den gives inden for tre timer [2], men også efter tre timer er behandlingen mulig til selekterede patienter udvalgt på baggrund af magnetisk resonans-skanning [3] eller computertomografi (CT)-perfusionsundersøgelse. Med denne teknik skønnes det, at ca. 50% flere end hidtil kan behandles, og resultaterne synes foreløbig at være lovende. Trombolysebehandling kræver erfaring og indsigt i apopleksiens mange årsagsforhold og differentialdiagnoser for at kunne udføres tilstrækkeligt sikkert. Derfor kan behandlingen ikke være rutinebehandling på alle sygehuse, selv om resurserne skulle være til stede.

Et stort problem ved akut apopleksi er, at den syge ofte ikke selv er i stand til at tilkalde hjælp. Viden om sygdomsbilledet blandt evt. pårørende og kolleger synes at være beskedent, og indtil videre er behandlingen begrænset til 18-80-årige, mens resultaterne fra igangværende studier afventes. Af disse grunde kan langt fra alle patienter, der har iskæmiske apopleksier, tilbydes trombolysebehandling. Ved forlængede

behandlingstider og bortfald af aldersgrænser vil flere kunne tilbydes behandling, men man kommer aldrig ud over, at tiden til behandling er vigtig for at minimere den resulterende skade. Heldigvis har 50% af alle patienter med iskæmiske apopleksier en god prognose uden blivende handicap. Det er patienter med truende store skader, som umiddelbart har mest gavn af trombolysebehandling, men de mindre apopleksier skal også behandles.

For at opnå landsdækkende tilbud om trombolysebehandling inden for tre timer er der etableret eller planlagt satellitafdelinger på flere lokale trombolyseafsnit, hvor man via telemedicin kan udføre trombolysebehandling. Erfaringerne fra Tyskland er gode og dokumenterer en positiv behandlingseffekt [4]. De første danske telemedicinske erfaringer afventes. Ved positive resultater vil teknikken hurtigt kunne udbredes til et landsdækkende netværk, idet de basale forudsætninger med lokale apopleksiafsnit af høj kvalitet allerede er til stede. Højt specialiseret behandling bliver meningsløs, hvis ikke resten af behandlingen fungerer efter de bedste forskrifter.

Subaraknoidalblødning

Subaraknoidalblødning (SAH) opstår ved blødning fra et aneurisme oftest lokaliseret til et delingssted på *circulus arteriosus Willisii*. Der indlægges ca. 400 patienter med SAH årligt, to tredjedele er kvinder, aldersmaksimum er 40-50 år, og hypertension disponerer for SAH. Typiske symptomer er akut indsættende, ofte smældende eksplosiv *thunderclap*-hovedpine [5] og akutte tegn på forhøjet intrakranielt tryk i form af kvalme/opkastninger og ofte bevidsthedssvækkelse/bevidstløshed og i sværeste tilfælde (10-15%) inkarceration med lysstive pupiller og respirationsstop. Diagnosen stilles på baggrund af CT, som er akut indiceret, fordi reblødning kan forebygges effektivt med tranexamsyre givet intravenøst [6]. Risikoen for reblødning er 10-15% i de første seks timer for herefter at aftage til få procent pr. døgn [6, 7]. Patienterne skal konfereres akut med den neurokirurgiske afdeling og overflyttes efter CT og indgift af tranexamsyre til neurointensiv behandling samt diagnostik og lukning af aneurismet. Oftest udføres cerebral angiografi inden 24 timer i generel anæstesi mhp. mulig lukning af aneurismet med *coils*. Alternativt udføres klassisk lukning med clips gennem en kraniotomi. Skønsmæssigt lukkes 50-75% med *coils*, og andelen er stigende efter etablering af akut neuroradiologiske beredskab i samarbejde med de fem neurokirurgiske afdelinger. Trods fremskridt er prognosen fortsat alvorlig pga. den primære hjerneskade som følge af blødningen samt hyppige komplikationer i form af vasospasmer og hydrocefalus. Tilfældigt opdagede aneurismer behandles i stigende grad især hos yngre for at forebygge blødning.

Intracerebral blødning

Intracerebral hæmorage er en spontan blødning (ikke aneurismblødning) i hjernevævet. Patienter med intracerebral blød-

ning kan hurtigt bliver meget dårlige og få hovedpine, kvalme og opkastninger som følge af forhøjet intracerebralt tryk eller gennembrud af blødningen til ventrikelsystemet, men ellers ligner symptomerne iskæmisk apopleksi, og kun med en skanning kan man med sikkerhed afgøre ætiologien til apopleksi. Intracerebral blødning har en dårligere prognose med højere mortalitet og større grad af handicap end iskæmisk apopleksi. Resultaterne af nyere studier viser, at en intracerebral blødning ofte vokser i de første timer og døgn, og en behandlingsmulighed er derfor hæmostaserende behandling, som potentielt virker ved at forhindre blødningstilvækst [8]. Behandling med aktiveret koagulationsfaktor syv inden for de første fire timer efter debutsymptomer har været afprøvet i to store internationale undersøgelser, og selv om der i begge studier er påvist en signifikant hæmning af blødningstilvæksten, er der desværre ikke påvist effekt mht. at undgå svært handicap eller død. Ved kortikale blødninger kan tidlig kirurgisk evakuering være en behandlingsmulighed til selekterede patienter, og resultaterne af fremtidige studier vil vise, om medicinsk og kirurgisk behandling med fordel kan kombineres. Ved blødninger opstået under antikoagulationsbehandling er normalisering af koagulationsfaktorerne hurtigst muligt af stor vigtighed. En traditionel afventende holdning bør afløses af en fortsat intensiv monitorering i de første døgn og hos bevidsthedssvækkede patienter behandling og observation på en intensivafdeling, hvis prognosen skal forbedres.

Subakut behandling

Carotisendartektomi

Mindst en fjerdedel af de patienter, der oplever en apopleksi, har forudgående oplevet transitorisk cerebral iskæmi (TCI) eller mindre apopleksiepisoder (*minor stroke*). Indtil for nylig har forløbet efter TCI eller en mindre apopleksi været anset for at være relativt godartet med en årlig risiko på ca. 5% for en recidivapopleksi - lidt højere lige efter den cerebrale episode. Nye data har vist, at apopleksirisikoen lige efter et TCI eller en lille apopleksi er langt højere og snarere i retning af 5% de første to døgn og 12% den første måned og måske endnu højere hos patienter med aterosklerotisk sygdom i karrene til hjernen, først og fremmest carotisstenose [9]. Denne høje risiko er formentlig relateret til det aterosklerotiske plaque, der pludselig bliver ustabil med stor risiko for ruptur og dermed kilde til embolier, som med blodstrømmen føres længere ud i karsystemet. Reanalyse af data fra de store randomiserede forsøg, som godt gjorde, at patienter med udtalt carotisstenose (mere end 50% reduktion af kardiameteren) har fordel af operativ fjernelse af stenosen, har vist, at effekten er langt den største, hvis indgrebet udføres inden for få uger efter det seneste symptom [10]. Patienter, der har oplevet TCI eller en mindre apopleksi, skal måske behandles lige så hurtigt som patienter med ustabil angina pectoris og akut koronart syndrom. Gevinsten ved en akut udredning og terapistart vil være mindst lige så stor!

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 telemed 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-