

Akutt hjerneinfarkt – diagnostikk av undergrupper

Subgruppeklassifisering av hjerneinfarkter er nødvendig for å kunne gi optimal og differensiert behandling. Deresom slik behandling skal kunne gis i tidlig fase mens de nevrologiske utfall ennå er reversible, må vi ha mulighet for en rask diagnostikk som predikerer infarktets årsaksforhold med høy grad av sannsynlighet.

I artikkelen gjennomgås en klinisk inndeling av hjerneinfarkter i såkalte Oxford-undergrupper, og den prediktive verdi av disse undergruppene vurderes i forhold til etiologi.

De ulike kliniske Oxford-syndromer er korrelert til infarktets topografi, bedømt ut fra bildediagnostikk, til vaskulære årsaksforhold, bedømt ved dopplerundersøkelser, og til «etiologisk» undergruppe, bedømt etter full utredning på et senere stadium. Denne korrelasjonen er likevel ikke god nok til at den alene kan danne grunnlag for en potensielt spesifikk behandling ut fra undergruppe dersom den spesifikke behandlingen har alvorlige bivirkninger (f.eks. trombolytisk behandling). Hvis denne systematiske kliniske diagnostikk suppleres med tidlig diffusjonsvektet MR og eventuelt MR-angiografi, blir imidlertid den prediktive verdi av tidlig diagnose meget høy.

Tidlig klinisk diagnostikk av hjerneinfarkter må suppleres med diffusjonsvektet MR dersom diagnosens presisjon skal være tilstrekkelig høy til å danne grunnlag for spesifikke behandlingstiltak med potensielt alvorlige bivirkninger.

Hjerneslag er den tredje vanligste dødsårsak i Norge og er dessuten den tilstand som medfører størst forbruk av somatiske sykehjemssenger pga. vedvarende pleiebehov (1). Hjerneinfarkt utgjør over 80 % av slagtilfellene, og representerer en stor terapeutisk utfordring. Nyten av akutt behandling i form av bl.a. platehemmere, antikoagulasjon og blodproppløsende medikamenter har vært undersøkt i en rekke større og mindre studier de senere år, uten at man så langt har oppnådd et definitivt gjennombrudd. Mulige årsaker til disse relativt skuffende resultater er

Rolf Salvesen

rolf.salvesen@c2i.net

Nevrologisk avdeling
Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

Salvesen R.

Acute cerebral infarction: diagnosis of subgroups.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 183–5.

Background. Subclassification of cerebral infarction is crucial in order to optimise and differentiate therapy. If we are to apply specific treatment modalities early while neurological deficits are still reversible, we need a fast diagnosis that reliably predicts etiology.

Material and methods. The early clinical classification into Oxford subgroups is presented with an assessment of their predictive value in relation to aetiology (TOAST classification).

Results. The various Oxford subgroups correlate well to the topography of the infarction demonstrated by neuroradiology, to the vascular aetiology as demonstrated by ultrasound techniques, and to the «aetiological» subgroup as determined by a full diagnostic work-up. However, the correlation is not sufficient to guide potentially specific treatments of subgroups if the treatment in question has serious side effects (e.g. thrombolysis). However, if the clinical diagnosis is supplemented with diffusion-weighted MRI and perhaps MR angiography, the predictive value of the diagnosis is extremely high.

Interpretation. Very early clinical diagnosis of cerebral infarction must be supplemented with diffusion-weighted MRI to make the diagnostic precision sufficiently high to guide the application of specific treatments with potentially serious side effects.

at behandlingen må innsettes innen få timer for å kunne reversere de nevrologiske utfall, og at hjerneinfarkter har en svært heterogen etiologi, og derfor må behandles differensiert. Dersom man innen få timer etter symptomdebut kan klassifisere infarkt i korrekt etiologisk undergruppe, kan det vise seg å ha stor betydning for valg av effektiv akutt behandling. Artikkelen gir en oversikt over status for tidlig «etiologisk» subgruppediagnostikk av hjerneinfarkt.

Klinisk klassifisering

En kjent klinisk inndeling med implikasjoner for patofysiologi er OSCP-klassifikasjonen (Oxfordshire Community Stroke Project), ofte kalt Oxford-klassifikasjonen (2).

Iskemiske hjerneslag blir inndelt som vist i tabell 1.

Det tilgrunnliggende Oxford-materialet bestod av 543 pasienter. De kliniske syndromene ble definert på denne måten:

Totalt fremre kretsløpssyndrom (total anterior circulation syndrome; TACS). Hemiparese eller hemisensorisk svikt (deficit), homonym synsfeltsdefekt og høyere kortikal dysfunksjon som afasi eller visuospasiale forstyrrelser.

Partielt fremre kretsløpssyndrom (partial anterior circulation syndrome; PACS). Bare to av de tre komponentene av TACS, ev. monoparese, ev. bare defekt i høyere kortikale funksjoner.

Lakunært syndrom (LACS). Rent motorisk eller rent sensorisk slag, sensorimotorisk slag eller ataktisk hemiparese.

Bakre kretsløpssyndrom (posterior circulation syndrome; POCS). Bare homonym synsfeltsdefekt, ev. hjernenerveutfall eller cerebellar dysfunksjon, ev. bilaterale nevrologiske utfall.

TACS skyldes et infarkt som involverer både dype og overflatiske deler av territoriet for a. cerebri media, og indikerer oftest en okklusjon av hovedstammen av denne artieren. Denne gruppen utgjør ca. 1/3 av hjerneinfarktene.

PACS skyldes kortikale infarkter (okklusjon av en eller flere grener av a. cerebri media) eller striatokapsulære infarkter forårsaket av en trombe som stenger avgangen av en mediagren, ev. infarkt i forsyningsområdet for a. cerebri anterior. Denne gruppen utgjør ca. 1/3 av infarktene.

LACS er såkalte lakunære syndromer som utgjør ca. 1/4 av infarktene, antatt mekanisme er oftest småkarsykdom.

POCS er et resultat av tromboembolier i bakre cerebrale kretsløp, og antas å utgjøre ca. 1/4 av infarktene (2).

Tabell 2 viser at disse fire undergrupper er assosiert med ulik prognose. TACS medfører dårligst prognose, mens lakunære syndromer gir lavest mortalitet og færrest residivslag. Fordeler med Oxford-klassifikasjonen er at den er relativt lett å benytte i akutt mottaket, at den har vist høy grad av reproduktibilitet mellom ulike leger og at den har prognostisk betydning.

Subgruppeklassifisering

Det mest anerkjente forslaget er TOAST-klassifiseringen. TOAST er en forkortelse

Tabell 1 Klinisk Oxford-klassifika- sjon (2)	
TACS (totalt fremre kretsløps- syndrom)	(1/6)
PACS (partielt fremre krets- løpssyndrom)	(1/3)
LACS (lakunært syndrom)	(1/4)
POCS (bakre kretsløpssyndrom)	(1/4)

for «Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment», publisert i 1993 (3). ORG 10172 er et heparinoid. Ifølge TOAST kan hjerneinfarkter grovt inndeles i etiologiske undergrupper som vist i tabell 3.

TOAST-klassifikasjonen er enkel, og gruppene antas å korrelere til ulike patofysiologiske mekanismer. Skal man ha terapeutisk nytte av diagnosen, er det imidlertid viktig at den har høy presisjon i tidlig sykdomsfase, antakelig innen tre til seks timer etter symptomstart. En så tidlig inndeling er det imidlertid vanskelig å foreta (4). Når man i løpet av de første 24 timer forsøkte å plassere alle konsekutive pasienter med iskemisk hjerneslag i en av disse tre hovedgruppene (tab 3), viste det seg at treffsikkerheten bare var 62 %. Sannsynligheten for at den tidlige diagnose, stilt det første døgnet

etter symptomstart, ble opprettholdt etter tre måneder (positiv prediktiv verdi), var for kardioembolisk slag 69 %, for storkarsykdom 61 % og for småkarsykdom 66 %.

Innen gruppen storkarsykdom blir aorta-ateromer påvist i økende grad etter hvert som transøsofageal ekkokardiografi blir mer utbredt (5). I en lederartikkel i Tidsskriftet i 2001 redegjorde Indredavik for at de fleste hjerneinfarkter er emboliske (6).

Valg av tidlig behandling

En beslutningsanalyse publisert i 2000 evaluerte ulike tidlige behandlingsvalg ved iskemisk hjerneslag (7). Ved hjelp av en matematisk modell kunne man kalkulere at et behandlingstiltak som har en frekvens av alvorlige bivirkninger på 7,5 % (som tilsvare hyppigheten av alvorlige blødninger ved trombolytisk behandling (8)), og er effektivt bare for en undergruppe av slagpasienter, bare bør tilbys dersom denne undergruppen kan identifiseres med en positiv prediktiv verdi > 80 %. Hvis så høy diagnostisk treffsikkerhet ikke er mulig, vil risikoen for skade overstige nytten hvis tiltaket iverksettes. Tidlig klinisk diagnose supplert med CT-funn har bare drøyt 60 % treffsikkerhet (4).

TOAST-studien, som undersøkte tidlig behandling med et lavmolekylært heparinoid ved iskemisk hjerneslag, viste at behandlingen ikke gav positiv effekt (9). Dette

Tabell 3 Etiologisk klassifikasjon av hjerneinfarkt (3)
Kardioembolisk årsak
Storkarsykdom (a. carotis interna, a. cerebri media og anterior, a. vertebralis og basilaris)
Småkarsykdom
Annen eller ukjent årsak (tillempet)

skyldtes først og fremst at 6,0 % av pasientene i behandlingsgruppen fikk alvorlige bivirkninger, mot bare 3,7 % i gruppen som fikk placebo, dvs. en økt risiko for alvorlige komplikasjoner på 2,3 %.

En posthocanalyse viste imidlertid at undergruppen pasienter med storkarsykdom faktisk hadde nytte av behandlingen (68 % godt resultat, mot 55 % for placebo, p = 0,04) (9). Dersom man velger å behandle alle pasientene for å bedre resultatet i gruppen med storkarsykdom (som utgjør vel 20 %), vil ca. 80 % av pasientene utsettes for en risiko på 2,3 % for alvorlige bivirkninger uten å ha potensiell nytte av behandlingen. Dersom man behandler ut fra klinisk diagnose, som har ca. 60 % treffsikkerhet, vil man utsette ca. 40 % av pasientene for risiko uten å ha potensiell nytte av tiltaket. Disse strategier gir ikke nytte for pasientgruppen som helhet, idet diagnosen må ha > 80 % positiv prediktiv verdi for at det skal «lønne seg» å behandle en undergruppe.

Samsvar mellom klinisk og topografisk diagnose

Svaret på dette spørsmålet er bl.a. analysert i et materiale på 108 pasienter (10), hvor man fant at 30 av 33 (91 %) pasienter med TACS hadde store/mellomstore kortikale eller store subkortikale infarkter bedømt ved CT, mens 29 av 43 (67 %) pasienter med PACS hadde små/mellomstore kortikale eller store subkortikale infarkter som forventet. I gruppen med lakunære syndromer var det bare 12 av 19 (63 %) som hadde lakunære infarkter bedømt ved CT, og blant 13 pasienter med POCS hadde åtte infarkt i hjernestamme/ cerebellum, mens fem hadde normale CT-funn. Forfatterens konklusjon var at TACS og POCS med stor sannsynlighet kan forutsi infarktets størrelse og lokalisasjon, mens korrelasjonen er dårligere for PACS og lakunære syndromer, med en treffsikkerhet på ca. to av tre.

Sammenheng mellom klinisk diagnose og dopplerdiagnose

Sammenhengen mellom dopplerfunn og tidlig klinisk Oxford-diagnose er analysert i en stor studie på 1221 pasienter (11). Unormalt funn i a. cerebri media på symptomsiden ble beskrevet hos 55 % av pasienter med TACS og hos 29 % av pasienter med PACS, men bare hos få pasienter med lakunært syndrom

Tabell 2 Situasjonen ett år etter hjerneinfarkt for de ulike Oxford-undergrupper (2)			
Syndrom	Døde (%)	Residivslag (%)	Avhengige (%)
Totalt fremre kretsløp (TACS)	60	6	36
Partielt fremre kretsløp (PACS)	16	17	29
Lakunært	11	9	28
Bakre kretsløp	19	20	19

Tabell 4 «Endelig» etiologisk diagnose for de ulike grupper i Oxford-klassifikasjonen (11)			
Klinisk diagnose	Kardiogen emboli (%)	Storkarsykdom (%)	Småkarsykdom (%)
Totalt fremre kretsløp	62	20	0
Partielt fremre kretsløp	43	41	0
Lakunært syndrom	0	29	58
Bakre kretsløp	20	35	16

Tabell 5 Positiv prediktiv verdi av tidlig diagnose før og etter diffusjonsvektet MR og MR-angiografi (14)				
Positiv prediktiv verdi	Kardiogen emboli (%)	Storkarsykdom (%)	Småkarsykdom (%)	Gjennomsnitt (%)
Før MR	40	56	35	48
Etter diffusjonsvektet MR	80	56	96	83
Etter diffusjonsvektet MR og MR-angiografi	80	89	100	94

og POCS. Man fant videre okklusjon eller > 70 % stenose i a. carotis interna på symptomsiden hos 36 % av pasienter med TACS, 30 % av dem med PACS, men bare sjelden hos pasienter med lakunært syndrom eller POCS. Forekomsten av storkarsykdom i carotiskretsløpet er således klart størst ved TACS og PACS.

PROACT II-studien evaluerte effekten av intraarteriell trombolyse ved okklusjoner av a. cerebri media (12). Bedømt ut fra klinisk diagnose supplert med CT-funn inkluderte man 474 pasienter, men angiografi viste fylling av a. cerebri media hos 294 (62 %) av disse. Det er altså vanskelig å forutsi vaskulær diagnose ut fra klinisk diagnose kombinert med CT-funn.

Sammenheng mellom klinisk diagnose og «etiologisk» diagnose?

Treffsikkerheten av tidlig klinisk Oxforddiagnose i forhold til gullstandarden, subgruppediagnose etter fullført utredning, er vurdert i en studie av 250 konsekutive slagpasienter (13), og resultatene er vist i tabell 4. TACS og PACS skyldes sjelden eller aldri småkarsykdom, som derimot hyppig gir et lakunært syndrom, det siste har dog mange unntak. Selv hos pasienter med kombinasjonen lakunært syndrom og lakunært infarkt på CT, var det ikke mer enn 78 % som fikk «småkarsykdom» som antatt undergruppediagnose.

En rimelig konklusjon synes å være at TACS er sterkt assosiert med kardiogen emboli (60 %) og dernest carotisstenose (20 %), og at PACS også skyldes en av disse to faktorer i mer enn 80 % av tilfellene, mens lakunært syndrom hyppigst er relatert til småkarsykdom. Imidlertid er den prediktive verdi for lav til at vi kan dra terapeutisk nytte av den i en situasjon der vi vurderer å sette inn potensielt spesifikke behandlingstiltak i løpet av det første døgnet etter start av symptomer.

Hva angår infarkter i bakre kretsløp, har Bogousslavsky og medarbeidere ved hjelp av MR-teknikker undersøkt 70 konsekutive

pasienter (14). Nesten 40 % hadde stenose eller okklusjon av a. basilaris, og dette ble ansett som eneste årsak hos 25 (36 %). Hovedfunnet var altså at intrakranial storkarsykdom er en vanlig årsaksfaktor. 20 % hadde sannsynlig kardial embolikilde, og dette gjaldt særlig isolerte cerebellare infarkter (der ti av 15 skyldtes en kardiogen emboli).

Hvor upresis tidlig klinisk diagnose kan være, fremgår også av en nylig publisert posthocanalyse av ECASS I-studien (15). Av denne fremgår at rene motoriske slag og sensorimotoriske slag hadde en positiv prediktiv verdi på bare 30 % for et senere lakunært infarkt. Selv når man kombinerte klinisk lakunært syndrom med et tidlig normalt CT-funn, økte treffsikkerheten bare til 33 %. Den tidlige kliniske diagnose lakunært syndrom sier altså lite om årsaksforhold.

En diagnostisk test med treffsikkerhet > 80 % kan imidlertid allerede foreligge, i form av diffusjonsvektet MR (DWI MR), optimalt kombinert med MR-angiografi (MRA). Tabell 5 viser resultatene i Lee og medarbeideres rapport (16), der positiv prediktiv verdi av tidlig diagnose etter diffusjonsvektet MR og MR-angiografi var over 90 %. Studien omfattet riktignok bare 46 konsekutive pasienter og var i prinsippet retrospektiv. Infarktet ble sett ved CT hos bare 15 %, ved T2-vektet MR hos 73 % og ved diffusjons-MR hos 98 % (alle unntatt en). Vi kan altså nå antakelig stille en tilstrekkelig presis undergruppediagnose av iskemisk hjerneslag innen seks timer, men bare hvis vi tar i bruk diffusjonsvektet MR.

Litteratur

1. Behandling av slagpasienter. Konsensuskonferanse 1995. Rapport nr. 8 fra Komiteen for medisinsk teknologivurdering. Oslo: Norges forskningsråd, 1995.
2. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–6.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischaemic stroke. Definitions for

use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.

4. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP jr., Clarke WR. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment. Neurology* 1995; 45: 1975–9.

5. Friis P, Gjestvang FT, Fausa D, Kåss B. Trombotisk eller embolisk hjerneslag? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2143–6.

6. Indredavik B. Embolier som årsak til hjerneslag. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2142.

7. Kasner SE, Kimmel SE. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 18–24.

8. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.

9. The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1265–72.

10. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1996; 243: 274–9.

11. Mead GE, Wardlaw JM, Dennis MS, Lewis SC, Warlow CP. Relationship between pattern of intracranial artery abnormalities on transcranial doppler and Oxfordshire Community Stroke Project clinical classification of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 714–9.

12. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The Proact II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003–11.

13. Tei H, Uchiyama S, Koshimizu K, Kobayashi M, Ohara K. Correlation between symptomatic, radiological and etiological diagnosis in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 192–5.

14. Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P, Meuli R, Nader J. The etiology of posterior circulation infarcts: a prospective study using magnetic resonance and magnetic resonance angiography. *Neurology* 1993; 43: 1528–33.

15. Toni D, Iweins F, von Kummer R, Busse O, Bogousslavsky J, Falco A et al. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology* 2000; 56: 684–8.

16. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31: 1081–9.

○

Annonse