

# Ekokardiografifynd vid cerebrovaskulär sjukdom

5 poängs vetenskapligt arbete utfört av Joakim Hertze vid Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Universitetssjukhuset i Lund 1998/1999

## Inledning

### Bakgrund

Stroke, eller slaganfall/apoplexi, är den tredje vanligaste dödsorsaken i industrialiserade länder idag och när numera allt fler överlever den akuta fasen utgör det också en av de vanligaste orsakerna till svåra handikapp<sup>1</sup>. Incidensen av förstagångsinsjuknande är 200-300/100 000 och år. Man räknar med att incidensen dessutom är omkring 30% högre hos män än hos kvinnor. Medelåldern vid insjuknande är omkring 70 år<sup>2</sup>.

I begreppet stroke räknar man in två huvudgrupper av organiska skador: ischemisk hjärnskada (hjärninfarkt) och hjärnblödning. Var och en av dessa båda huvudgrupper kan sedan delas in i ett antal subgrupper med olika uppkomstmekanismer och prognoser.

Begreppet *transitorisk ischemisk attack* (TIA) betecknar ett ischemiskt tillstånd i CNS med fokala, neurologiska bortfallssymptom, vilka helt går tillbaka inom 24 timmar. Denna typ av åkomma räknas som en riskfaktor och en varningssignal för ischemisk stroke, vilket i 20-40% av fallen inträffar inom 3-5 år efter TIA. Incidensen för transitoriska ischemiska attacker är något osäker, men anges till ca 50/100 000 och år<sup>2</sup>.

Hjärninfarkt, hjärnblödning och TIA ingår alla tre i samlingsbegreppet *cerebrovaskulär sjukdom* (CVS). Det finns en rad olika identifierade etiologier till ischemiska slaganfall, men man har uppskattat att 15% till 30% av alla fall är orsakade av embolier från hjärtat, så kallade kardiella embolikällor<sup>1,2</sup>. De olika typerna av kardiella embolikällor delas av prognostiska och behandlingsrelevanta skäl in i sådana som är väl etablerade och vars positiva kausalsamband med stroke är väl klarlagt (*major*), samt i sådana vars eventuella kausalsamband är tveksamt eller ännu ej fullständigt utrett (*minor*)<sup>3</sup>.

Det är ofta inte möjligt att enbart utifrån neurologiska symptom eller neuroradiologiska metoder såsom MR eller CT kunna fastslå huruvida embolier kommer ifrån hjärtat eller ifrån andra vaskulära lokalisationer. För att komma tillrätta med detta problem har man under de senaste årtiondena använt sig av ekokardiografi (ultraljudsundersökning av

hjärtat/UKG). Denna tillämpas i två huvudutföranden, *transthoraka* (TTE) och *transesofaga* (TEE), vilka skiljer sig åt med avseende på de strukturer i hjärtat som bäst avbildas. Introduktionen av TEE under senare år har lett till en märkbart ökad sensitivitet för upptäckt av potentiella kardiella embolikällor<sup>4</sup>. Denna undersökningsteknik ger en högre bildupplösning av hjärtat, särskilt på förmaksnivå, där strukturer i vänster förmak och förmaksseptum kan visualiseras i högre detalj än vad som är möjligt med enbart TTE<sup>8</sup>. Transthorakal, och i synnerhet transesofagal, ekokardiografis rutinmässiga användande vid strokedagnostik har dock under senare tid ifrågasatts<sup>5</sup>. Detta med synpunkten att undersökningsproceduren inte skulle ha något större inflytande över patientens fortsatta behandling och således utgöra ett onödigt obehag för patienten, samt en onödig kostnad för sjukvården.

## **Syfte**

Avsikten var att testa två hypoteser. För det första (del I): proportionen av personer med kardiella embolikällor, påvisade med UKG, bland patienter med cerebrovaskulär sjukdom och som blivit remitterade till UKG med frågeställningen "kardiell embolikälla" är densamma som hos kontrollpersoner. Detta skulle i så fall betyda att UKG som undersökningsslag vid t. ex. stroke bör ses över och dess användning eventuellt revideras. För det andra (del II): Fynd av betydelsefulla kardiella embolikällor vid UKG-undersökning påverkar *ej* den fortsatta behandlingen av patienten.

## **Material och metoder**

### **Patienter och kontroller**

Under perioden 1/3 1997 till den 14/4 1998 hade samtliga 286 undersökningsprotokoll för patienter som remitterats till ekokardiografi med frågeställningen "kardiell embolikälla" insamlats. Detta gjordes prospektivt, på så sätt att från och med startdatumet tillvaratogs kopior på de registreringsprotokoll som ifylldes i samband med ekokardiografiundersökningarna. I insamlingsskedet användes inte några inkluderingskriterier, utan alla patienter som till följd av klinisk praxis genomgick undersökningen ingick i studien.

För att minska risken för säsongsvariationer begränsades undersökningsmängden till de 233 protokoll som härrörde från perioden 1/4 1997 till 31/3 1998. Därefter uteslöts de 13 protokoll från patienter utanför Lund-Orups sjukvårdsdistrikt. De kvarvarande 221

UKG-protokollen fick utgöra studiens fallpopulation. Av dessa 221 patientfall hade 35 genomgått *enbart* TTE, medan de återstående 186 hade genomgått såväl TEE som TTE. Patientpopulationens sammansättning i övrigt illustreras i tabell 2.

Kontrollerna bestod av 68 icke hospitaliserade individer som inte haft stroke eller transient ischemisk attack (TIA). Dessa individer, vilka slumpmässigt valts ut ur Lund-Orups befolkningsregister, var desamma som i tidigare studier av Lindgren et al<sup>3</sup>. Dessa patienter både samtliga genomgått både TIE och TEE. I övrigt presenteras kontrollgruppens sammansättning i tabell 3.

På grund av att cirka fem år förflutit mellan det att kontroller och fall undersöktes fanns en skillnad i undersökningsutrustningens sensitivitet för upptäckt av protruderande plack i aorta. Dessutom har man numera också som praxis att inte registrera fynd av förkalkning av anulus fibrosus sinister (MAC) lika detaljerat som man gjorde då kontrollerna undersöktes. Detta på grund av att erfarenhet från flera studier har visat att MAC är ett tämligen vanligt åldersrelaterat fynd vid UKG<sup>22,23</sup>. Således var möjligheten att upptäcka protruderande plack i aorta större när patienterna undersöktes, medan sannolikheten att MAC skulle registreras var större när kontrollerna undersöktes. Detta omöjliggjorde statistiska jämförelser mellan fall och kontroller för de båda nämnda variablerna.

## **Bearbetning**

Med patientmaterialet som underlag upprättades en databas över de patienter som ingick i fallpopulationen. Med hjälp av denna kunde därefter frekvenser för olika former av minor och major kardiella embolikällor (tabell 1), samt protruderande plack i arcus aortae och aorta ascendens beräknas. Även medianåldrar och könsfördelning beräknades. Erhållna resultat jämfördes sedan med de sedan tidigare bearbetade resultaten från kontrollgruppen. Det insamlade materialet analyserades även avseende andelen ingående personer för vilka man både fastställt, eller misstänkt, cerebrovaskulär sjukdom i samband med UKG.

För de individer i fallgruppen som visade sig ha ett *öppetstående foramen ovale* (PFO) granskades därefter patientjournaler med avseende på behandling runt tidpunkten för UKG-undersökningen. I ett av fallen fanns inte patientjournalen att tillgå.

Behandlingsutgången som funktion av funnet PFO vid UKG delades in i fyra grupper: (1) Fyndet medförde insättning av warfarin (ofta tidsbegränsat till tre månader) (2) Fyndet medförde en ändring av trombocyttaggregationshämmande behandling, t. ex. i form av tillägg av dipyramidol (3) Antikoagulantia hade för säkerhets skull satts in redan före UKG (4) Fyndet medförde ingen förändring av behandlingen. Frekvensen för de olika kategorierna beräknades sedan, jämte PFO-populationens könsfördelning och medianålder för män, kvinnor, och sammantaget.

## **Statistik**

För att undersöka huruvida en statistiskt signifikant skillnad i åldersfördelning mellan patienter och kontroller förelåg gjordes ett Mann-Whitney test och för att undersöka könsfördelning, samt se om skillnaden i proportion av kardiella embolikällor mellan fall och kontroller var signifikant gjordes  $\chi^2$  (chitvå)-test av lämpliga data.  $P < 0,05$  ansågs vara signifikant.

## **Resultat**

Fallgruppen bestod av 221 patienter (132 män och 89 kvinnor, se tabell 2 och figur 1) med en medianålder av 67 år (kvartilavstånd: 15 år; range: 19-84 år). Av dessa hade 186 undersökts med både TTE och TEE. I den fortsatta redogörelsen avses, om annat ej anges, de fynd som gjorts i denna subgrupp av fallen, eftersom kontrollgruppen undersökts på motsvarande sätt. För en fullständig presentation av funna data, se tabell 5.

Av de 49 journaler från patienter med öppetstående foramen ovale som undersöktes både samtliga en misstänkt (6/49) eller säkerställd (43/49) diagnos med cerebrovaskulär sjukdom före UKG. Dessa 49 patienter utgjorde 22% av hela patientgruppen. Av de återstående 172 patienterna var 155 remitterade ifrån en neurologisk avdelning med frågeställningen "kardiell embolikälla". Detta tyder på att dessa 70% också både diagnosen misstänkt eller fastställd cerebrovaskulär sjukdom före UKG. Vid journalgenomgång av de 17 patienter som inte remitterats ifrån en neurologisk avdelning visade det sig att 11 stycken (5%) hade en misstänkt eller fastställd cerebrovaskulär sjukdom som föranledde UKG. En av de 17 patienterna hade tidigare haft en episod av cerebrovaskulär sjukdom, men just vid UKG-tillfället var misstanken om en ny sådan episod ringa. De övriga 5 patientjournalerna (2%) kunde inte undersökas, då de inte fanns att tillgå.

Kontrollgruppen bestod av 68 subjektivt friska individer (36 män och 32 kvinnor, se tabell 3 och figur 2) med en medianålder av 66 år (kvartilavstånd: 25 år; range: 36-95 år). Vid statistisk testning av ålders och könssammansättning enligt ovan erhöll vi  $p=0,21$  respektive  $p=0,20$  och behövde sålunda ej matcha fall och kontroller vare sig med avseende på ålder eller kön.

## Del I

Bland de patienter i vår studie som var undersökta både med TTE och TEE hade ingen *förmaksflimmer*, medan 3 kontrollpersoner (4%) uppvisade denna elektromekaniska hjärtrubbning ( $p=0,004$ ). *Dilaterad kardiomyopati* (DCM), med en ejektionsfraktion (EF) understigande 35% fanns inte heller hos patienterna, men hos 2 individer (3%) i kontrollgruppen ( $p=0,019$ ). Dessa två var desamma som två av de tre kontroller som hade förmaksflimmer.

I fallgruppen hade 48 stycken (26%) ett *öppetstående foramen ovale* (PFO). Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 15 personer (22%,  $p=0,48$ ). Bland patienterna upptäcktes 34 stycken (18%) med ett *förmaksseptumaneurysm* (ASA), medan förekomsten i kontrollgruppen var 9 personer (13%,  $p=0,26$ ). I majoriteten av fallen uppträdde dessutom PFO och ASA samtidigt hos samma patient, närmare bestämt hos 21 patienter (11%) och hos 7 kontroller (10%,  $p=0,82$ ). Av de 34 patienter som hade förmaksseptumaneurysm hade 21 stycken (62%) ett samtidigt öppetstående foramen ovale.

*Spontan ekokontrast* (SEC) fann vi hos 4 patienter (2%) i fallgruppen och hos 3 personer (4%) i kontrollgruppen ( $p=0,33$ ). De tre kontroller som hade spontan ekokontrast var desamma som de tre som hade förmaksflimmer. Hos de patientfall som undersökts både med TTE och TEE diagnostiserades 13 stycken (7%) med en *motilitetsstörning* i vänster kammare. Bland kontrollerna fann vi även en individ med fel på aortaklaffen (1%).

I övrigt återfanns inga tromber i hjärtat, inga mekaniska klaffproteser, inga myxom, inga uttalade förändringar på mitralisklaffar eller andra potentiella major/minor kardiella embolikällor hos vare sig fall eller kontroller.

Inalles diagnostiserades alltså hos inga major och 32% minor kardiella embolikällor (MAC exkluderade), medan vi hos kontrollerna fann 7% major ( $p=0,004$ ) och 31% minor ( $p=0,90$ ). Se figur 4.

En särställning intar förekomst av *protruderande plack* i aorta ascendens eller arcus aortae. Detta fynd gjordes hos 24% av fallen (45 patienter) och hos 4% av kontrollerna (3 personer). I vår studie registrerades endast plack som uppnådde en storlek av 5 mm. Till följd av orsaker redovisade ovan var direkta jämförelser mellan fall och kontroller för denna variabel inte möjliga.

## **Del II**

Bland de patienter som undersökts antingen enbart med TTE eller med både TTE och TEE hittades 50 stycken som hade ett öppetstående foramen ovale. Denna subgrupp utgjordes av 32 män och 18 kvinnor. Medianåldern för dessa patienter var 64 år (kvar-tilavstånd: 15 år; range: 28-80 år). Se tabell 6.

I ett av fallen fanns inte patientjournalen att tillgå och hos en av patienterna saknades uppgift om huruvida behandlingen påverkades av UKG-svaret. När journalerna för de övriga 48 patienterna gicks igenom enligt de kategorikriterier som tidigare definierats observerades att 33% av patienterna (16 stycken) kunde hänföras till kategori 1, 6% (3 stycken) till kategori 2, 2% (1 stycken) till kategori 3 och 59% (28 stycken) till kategori 4. Se tabell 4 och figur 3.

## **Diskussion**

Vid analys av det insamlade patientmaterialet (Se resultatredovisningen) observerades att man i 97% av patientfallen (215/221) hade fastställt, eller hade misstanke om, cerebrovaskulär sjukdom i samband med UKG. Med hög sannolikhet gällde detta också för de återstående 5 patienter vars journaler inte kunde undersökas. Även om så inte var fallet torde deras inverkan på vara undersökningsresultat och på vara slutsatser dock vara försumbar.

### **Major potentiella kardiella embolikällor**

Det som är intressantast vid en UKG-undersökning är fynd av major kardiella embolikällor. I vår undersökning utgörs de, som ovan definierats, av förmaksflimmer, dilaterad kardiomyopati ( $EF<35\%$ ), klaffproteser, mitralisstenos, myxom i förmaket och tromb i

hjärtat. Om UKG-undersökning vid stroke skall vara riktigt relevant kunde man förvänta sig att hitta fler fall av sådana här major kardiella embolikällor hos fallen än hos kontrollerna. Av skäl som redovisas nedan var det inte så, utan snarare tvärt om.

Den observerade skillnaden mellan fall och kontroller beträffande förmaksflimmer (0% respektive 4%) visade sig vara statistiskt signifikant med ett p-värde på 0,0040. Detta skulle vid en första anblick kunna tolkas som om förmaksflimmer faktiskt vore vanligare hos subjektivt friska individer än hos de som har stroke, ett i så fall överraskande resultat. I vår undersökning kan denna effekt förklaras med ett bortfall av just förmaksflimmerpatienter i patientgruppen. Då detta patologiska tillstånd räknas som en väletablerad major kardiell embolikälla skickas sannolikt inte sådana patienter till UKG-undersökning, utan man överväger istället en direkt behandling med warfarin.

Detta förklarar också varför vårt fynd av förekomst av förmaksflimmer så nämnvärt skiljer sig från de som andra tidigare gjort, t. ex. Jones et al., som fann förmaksflimmer i 22% av sina fall med ischemisk stroke<sup>7</sup> och Roijer et al. som fann förmaksflimmer i 18% av sina fall och i 4% av sina kontroller<sup>8</sup>. I dessa studier har alla individer blivit undersökta med UKG, utan det bortfall, som på grund av klinisk praxis uppstått i vårt material.

I vår studie diagnostiserades två individer i kontrollgruppen med dilaterad kardiomyopati (DCM), med en ejektionsfraktion understigande 35%, men inga individer i patientgruppen. P-värdet för detta blev med ett  $\chi^2$ -test 0,019 och alltså signifikant. Detta skiljer sig från det Roijer et al. fann i sin studie. De hittade en högre proportion DCM bland patienterna (6% jämfört med 3% hos kontrollerna), även om detta ej nådde statistisk signifikans. Även detta kan dock förklaras med bortfallet av förmaksflimmer i vår fallgrupp. Det visade sig nämligen vid närmare granskning att de kontroller som både DCM var desamma som två av de tre som både förmaksflimmer. Det är troligt att vi med bortfallet av förmaksflimmerpatienter i fallgruppen också fick ett bortfall av DCM-patienter.

Vid vår undersökning hittades inga tromber eller myxom i hjärtat, medan Roijer fann 1% av vardera bland sina patientfall. Han fann även en mekanisk klaffprotes hos 2% av sina fall. Jones et al. fann en ännu större andel patienter med tromber, nämligen 8%.

Just skillnaden i frekvens av klaffproteser kan också den förklaras som en effekt av bortfall. I vår studie undersöktes inte patienter med klaffprotes med hjälp av UKG, då även detta tillstånd räknas som en väletablerad kardiell embolikälla.

Sammanfattningsvis uppdagades alltså inga major kardiella embolikällor i patientgruppen, men fem stycken i kontrollgruppen. Som tidigare förklarats beror detta oväntade resultat på en effekt av ett bortfall i vår patientgrupp. Major potentiella embolikällor av typen myokardinfarkt och förmaksflimmer tillhör de tillstånd som kan diagnostiseras med enklare metoder (t. ex. EKG och blodprov) och deras förekomst är oftast känd redan före UKG. Även förekomst av klaffproteser är av naturliga skäl känd före UKG. Bortser man från denna selektion av patienter kunde i övrigt ingen signifikant skillnad mellan fall och kontroller med avseende på major potentiella kardiella embolikällor observeras.

### **Minor potentiella kardiella embolikällor**

Ser man sedan på de minor kardiella embolikällorna som grupp finner man inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan fall och kontroller (32% respektive 31%,  $p=0,90$ ) i vårt material. Detta under förutsättning att man för jämförelsens skull exkluderar fynd av MAC. Det kan vara av intresse att diskutera några av de enskilda minor kardiella embolikällorna var för sig.

Öppetstående foramen ovale tillhör ett av de vanligare fynden vid UKG-undersökningar, särskilt hos patienter med stroke av okänd orsak<sup>15</sup>, och det är ett så pass vanligt fynd vid obduktion (27% till 35% av alla som obduceras<sup>1</sup>) att det betraktas som en normal anatomisk variant. Till viss del som följd av detta tillhör PFO de möjliga kardiella embolikällor vars signifikans ifrågasatts. Vissa anser att PFO faktiskt inte alls kan visas leda till embolisering<sup>8,9</sup>. Så mycket kan i alla fall med säkerhet sägas att det inte räcker med PFO för embolisering till hjärnan. Man måste samtidigt också ha ventromboser någonstans, företrädesvis i de djupa venerna i benen eller i bäckenet.

I en studie utförd av Lethen et al. fann man att av 53 CVS-patienter med PFO hade 5 stycken djupa ventromboser i benen, vilket motsvarade nästan 10%. Då 4/5 av dessa patienter inte heller hade några övriga symptom av tromboserna så ansåg författarna att man borde utföra flebografi hos patienter med mediumstora till stora öppetstående fo-



ramen ovale<sup>20</sup>. Somliga anser även att ett koexisterande förmaksseptumaneurysm kan utgöra en källa för emboliskt debris.

Homma et al. fann i en studie att ett öppetstående foramen ovale hos en patient med kryptogenetisk stroke är betydligt större än hos patienter med öppetstående foramen ovale som samtidigt har stroke av en annan kliniskt bestämd orsak (största diametern 5,0 mm mot 2,0 mm). Eftersom en större öppning med mer omfattande höger—till—vänster shunt kan tillåta passage av mer paradoxalt embolimaterial anses även risken för återinsjuknande hos dessa patienter vara större<sup>17</sup>.

Bland de patienter som undersökts både med TTE och TEE i vår studie hade 26% (48 stycken) ett öppetstående foramen ovale. Bland kontrollerna upptäcktes 22% (15 stycken,  $p=0,48$ ). Detta ligger i linje med två tidigare studier<sup>8,9</sup>. Jones och hennes medarbetare undersökte proportionen av PFO i tre olika åldersgrupper (patienter yngre än 50 år, patienter mellan 50 och 69 år, samt patienter äldre än 69 år) och inte i någon av grupperna fann de en statistiskt signifikant skillnad jämfört med kontrollerna. Detta skiljer sig dock från det Lechat et al. fann i en något äldre studie<sup>10</sup>. Vid jämförelse mellan strokepatienter och kontroller fann de bland fallen en proportion på 40% med PFO medan endast 10% av kontrollerna uppvisade tillståndet ( $p<0,001$ ). Det skall dock komma ihåg att Lechat undersökte betydligt yngre individer (fall och kontroller var i medeltal 36 år,  $SD=10$  respektive 39 år,  $SD=11$ ) medan fall och kontroller i vår studie var avsevärt äldre (medianålder: 67 år, kvartilavstånd: 15 år, respektive medianålder: 66 år, kvartilavstånd: 26 år).

En andra minor kardiell embolikälla som kan kommenteras ytterligare är förmaksseptumaneurysm (ASA). Enligt gällande definition innebär denna anomali i fossa ovalisområdet ett överskott, eller en uttunning, av vävnad som är minst 1,5 cm i längd och som uppvisar mobilitet (maximalt rörelseomfång mellan höger och vänster förmak skall vara minst 1,5 cm)<sup>1</sup>.

Tre uppkomstmekanismer för stroke är föreslagna hos patienter med ASA<sup>11</sup>: (1) Paradoxal embolisering i patient med öppetstående foramen ovale (2) Förekomst av eventuella tromber inuti aneurysmet, vilket man funnit vid obduktion (3) Association med arytmi. Albers et al. har också rapporterat en något överraskande association mellan ASA och lakunära infarkter, vilka ju traditionellt brukar anses vara orsakade av ocklusion av hjärnans små perforerande artärer<sup>19</sup>. Bland de fall i vår studie som genomgått både TTE

och TEE återfanns 18% (34 stycken) som hade missbildningen. Hos kontrollerna observerades 13% (9 stycken). Detta fynd var alltså inte statistiskt signifikant ( $p=0,26$ ). Även detta ligger i linje med vad Roijer et al. funnit i en tidigare studie. När patienter med major kardiella embolikallor och stenosis av arteriae carotis var exkluderade fann de 25% ASA i fallgruppen och 16% i kontrollgruppen. Detta uppnådde inte heller statistiskt signifikans.

Jones et al. fann en något lägre frekvens av ASA i sin undersökning (4%)<sup>7</sup>, men frånvaron av kontroller omöjliggör vidare jämförelser med våra resultat.

I en studie visade Nighoghossian et al. på ett statistiskt samband mellan förmaksseptumaneurysm och öppetstående foramen ovale<sup>11</sup>. Även Cabanes et al. rapporterade liknande resultat<sup>18</sup>. Med anledning av detta undersöktes därför om proportionen av individer med både PFO och ASA skiljde sig åt mellan fall och kontroller. Bland fallen återfanns detta tillstånd hos 11% (21 stycken) och bland kontrollerna 10% (7 stycken). Detta var inte signifikant ( $p=0,82$ ). Detta kan jämföras med de cirka 15% som Nighoghossian fann hos fallen i sin studie.

Den tredje minor kardiella embolikällan som kan kommenteras speciellt är spontan ekokontrast (SEC). Denna term benämner ett UKG-fynd, vilket kan beskrivas som ett virvlande, amorft moln av ekodensitet, som ses i ett hjärtrum eller kärl. Den allmänna uppfattningen är att detta orsakas av aggregation av erythrocyter i områden med låg flödes hastighet hos blodet. Fenomenet har blivit väl beskrivet i anslutning till tillstånd såsom förmaksflimmer, mitralisstenos, klaffproteser och svår vänsterkammardysfunktion. I studien presenterad av Roijer et al. fann man SEC hos 13% av fallen och 4% av kontrollerna, något som ej nådde statistiskt signifikans<sup>8</sup>. Hos oss såg fynden något annorlunda ut. I vår fallgrupp upptäcktes spontan ekokontrast hos 2% (4 patienter) och i kontrollgruppen hos 4% (3 individer,  $p=0,33$ ). Även om alltså inte heller våra fynd uppnådde signifikans så tycks vid en första anblick dessa båda studier säga motsatta saker. När man tittar närmare på vilka kontroller som både SEC finner man dock all dessa tre är desamma som de tre som hade förmaksflimmer. Enligt det som sagts ovan om bortfall av förmaksflimmerpatienter bland våra fall så skulle detta förklara varför andelen SEC tycks vara högre hos kontrollerna än hos fallen. Kompenserar man för detta ligger våra resultat helt i linje med Roijer et al.

Ytterligare en möjlig minor kardiell embolikälla är förkalkning av anulus fibrosus sinister (MAC). Detta tillstånd betecknar en kronisk, icke-inflammatorisk, degenerativ process som involverar de fibrösa stödstrukturerna vid mitralisklaffarna<sup>1</sup>. Somliga anser att MAC inte är en specifik orsak till stroke, utan snarare en markör för generell atheroskleros eller annan kardiovaskulär sjukdom<sup>1</sup>.

Bland de patienter i vår studie som undersöktes både med TTE och TEE fann vi 12 stycken (6%) som uppvisade förkalkning av anulus fibrosus sinister. Bland kontrollerna upptäcktes 15 personer (22%). Som tidigare förklarats var det emellertid omöjligt att göra några jämförelser mellan dessa två proportioner. Roijer et al. fann i sin studie att 21% av patienterna hade MAC, jämfört med 22% av kontrollerna. Detta nådde inte statistisk signifikans<sup>8</sup>. Rauh et al. fann en ännu större proportion (30%) bland sina strokepatienter, med detta gällde en mycket liten fallgrupp (30 patienter) utan jämförelse med kontroller<sup>12</sup>.

En särställning bland analyserade data intar de protruderande aortaplacken. Dessa räknas inte till de kardiella embolikällorna, men deras förekomst brukar ändå söka fastställas med transesofagalt UKG. Man har visat att atherosklerotiska plack i aorta ascendens med en tjocklek i höjddled överstigande 4 mm är en möjlig källa till cerebrala emboli<sup>13</sup>. I vår studie, där endast plack  $\geq 5$  mm var inkluderade i insamlade data, fastställdes en frekvens av 24% (45 patienter) i fallgruppen och 4% (3 individer) i kontrollgruppen. Emellertid har, vilket tidigare nämnts, undersökningstekniken hunnit förändras så pass mycket mellan det att kontroller och patientfall undersöktes att statistiska jämförelser inte är möjliga.

Amarenco et al. fann i sin studie en proportion av 14% patienter med plack i aorta ascendens som översteg 4 mm i tjocklek. Hos kontrollerna fann de blott 2% ( $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. Direkta jämförelser med vår studie försvåras dock av det faktum att endast plack vars storlek uppnådde 5 mm var inkluderade i våra undersökningsdata.

Jones et al. undersökte också sina fall med avseende på protruderande aortaplack och fann en frekvens av 6%<sup>7</sup>. En svaghet här är dock att de inte inkluderat några kontroller i studien.

En sannolik orsak till varför proportionen av protruderande aortaplack var större i vår studie jämfört med de Jones respektive Amarenco presenterat är en skillnad i undersöknings-utrustningens sensitivitet. I vår studie utnyttjades multiplan TEE, medan Jones

och Amarenco använde sig av monoplan TEE. Möjligheten att detektera plack var därmed större i vår undersökning.

### **Behandling vid PFO**

Den andra delen av vår studie syftade till att utröna huruvida UKG verkligen leder till förändrad behandling för patienten. För att få en uppfattning om detta valdes att se på de 50 patienter (här inkluderas även de som undersökts med enbart TTE) som fått diagnosen öppetstående foramen ovale.

Enligt det vårdprogram som utfärdats i södra Sveriges sjukvårdsregion<sup>21</sup> kan man vid UKG-fynd av ett öppetstående foramen ovale (PFO), hos en patient med cerebral infarkt överväga, att ge patienten antikoagulantibehandling, i form av warfarin, i tre månader efter insjuknandet för att minska risken för nya emboli. Ibland händer det dock att man vid upptäckt av PFO endast justerar patientens befintliga dos av trombocytaggregationshämmare. Hittar man inget PFO, eller någon annan orsak till cerebral infarkt som kräver antikoagulantibehandling får patienten ofta endast trombocytaggregationshämmande medel i form av acetylsalicylsyra, ibland med tillägg av dipyridamol.

När vi undersökte patientjournalerna enligt de kriterier som ovan redovisats observerades att i majoriteten av fallen (58%) påverkades inte behandlingen alls av UKG-fyndet. Patienterna erhöll endast förebyggande behandling med trombocytaggregationshämmande medel. Förklaringarna, i de fall där någon kunde skönjas, varierade brett. I två av fallen bedömde man att det förelåg så pass stor blödningsrisk att man av den anledningen avstod från antikoagulantibehandling. I två andra fall gick det så pass lång tid mellan det att patienten insjuknade i sin cerebrovaskulära sjukdom till dess att UKG genomfördes att man såg det som meningslöst att sätta in behandling. I det ena av dessa fall berodde förseningen på att man på avdelningen initialt hade förbisett UKG-fyndet helt och hållet.

I de resterande fallen tycks den uteblivna behandlingen helt enkelt bero på att man inte ansåg öppetstående foramen ovale leda till någon nämnvärd risk för kardiell reembolisering.

Enligt Warner et al. skall en undersökningsmetod, för att vara kostnadseffektiv, ge information som leder till terapeutiska beslut som inte på pålitlig basis kan fattas med hjälp av andra, billigare test, eller enbart med en klinisk bedömning<sup>5</sup>. I vår undersök-

ning har man inte lyckats påvisa en högre proportion av kardiella embolikällor hos CVS-patienter jämfört med kontroller. I de fall där man upptäckte ett öppetstående foramen ovale, ledde det till en förändring av patientens behandling i 1/3 av fallen. Till saken hör även att det ännu inte är riktigt klarlagt om denna typ av så kallade minor kardiella embolikällor verkligen leder till cerebrala embolier. Därför kan det rutinmässiga användandet av UKG vid CVS-diagnostik ifrågasättas.

Å andra sidan kan man också argumentera att även om det är ovanligt att göra några avgörande fynd vid UKG, så uppvägs kostnaden för alla de undersökningar, som man så att säga gör i onödan, av det lidande och de kostnader som de annars oupptäckta allvarliga fynden skulle leda till.

McNamara et al. har i linje med detta visat att den initiala kostnaden för TEE, till skillnad från TTE, mer än väl uppvägs av det förbättrade behandlingsresultatet och reduktionen av resursanvändning för all klara av återinsjuknande i stroke<sup>6</sup>.

I en studie rörande TEEs användbarhet i diagnostisering av strokepatienter fann O'Brien et al. att det var möjligt att förutsäga mortalitet i stroke orsakade av hjärtabnormaliteter under en uppföljningsperiod av upp till 24 månader<sup>16</sup>. Detta gäller även patienter som redan före UKG hade kliniskt fastställda och accepterade strokemekanismer. O'Brien konkluderade att transesofagal ekokardiografi är användbar även hos patienter där man har en låg misstanke om kardiell embolikälla.

## **Slutsatser**

Med de data som vår studie genererat kunde inte den första av våra hypoteser (se inledningen) förkastas. Tillsvidare måste därmed accepteras att man med UKG inte hittar fler kardiella embolikällor hos patienter med cerebrovaskulär sjukdom, remitterade till denna undersökning, än hos kontroller. Det finns dock en möjlig felkälla i detta resonemang: som tidigare nämnts fanns inte möjligheten att jämföra proportionen av protruderande aortaplack eller förkalkning av anulus fibrosus sinister mellan fall och kontroller, vilket kan ha lett till en undervärdering av ekokardiografins förmåga att detektera relevanta skillnader mellan patienter och friska individer.

Då patienterna undersökts i den kliniska vardagen har en selektion skett beträffande de major kardiella embolikällorna (särskilt förmaksflimmer och klaffproteser, se ovan) och slutsatser bör därför endast formuleras rönande de minor kardiella embolikällorna. En

slutsats bör bli att dessa potentiella embolikällors roll i etiologin till cerebrovaskulär sjukdom kan ifrågasättas.

Den andra hypotesen (se inledningen) kunde inte testas i sin fullständighet, då inga major potentiella kardiella embolikallor återfanns bland patienterna och endast en typ av minor (PFO) undersöktes avseende påverkan på den vidare behandlingen.

Om man ser till det vårdprogram som är utfärdat i södra Sverige<sup>21</sup> så är öppetstående foramen ovale den enda minor kardiella embolikalla vid vilken man rekommenderar att antikoagulantibehandling övervägs. Det är därmed rimligt att antaga att av alla de så kallade minor kardiella embolikallorna än det just PFO som betraktas som allvarligast. I vår undersökning ledde ett fynd av PFO till en förändrad behandling i form av antikoagulantibehandling i blott 1/3 av fallen, vilket var färre än förväntat. Med ledning av det som sägs i vårdprogrammet<sup>21</sup> är det troligt att övriga minor potentiella kardiella embolikällor skulle föranleda en väsentligen förändrad behandling än mer sällan.

Den sammantagna slutsatsen blir att man allvarligt bör se över möjligheten att selektera de patienten man skickar till UKG-undersökning. Om man, som i vår studie, inte finner signifikant fler minor kardiella embolikällor hos fall än hos kontroller och om man, i de fall man faktiskt hittar något, inte låter fyndet på ett rekommenderat sätt påverka den fortsatta behandlingsgången i 2/3 av fallen vid förekomst av PFO så tyder detta på att denna form av mer eller mindre rutinmässig UKG vid cerebrovaskulär sjukdom kan ifrågasättas.

### **Svagheter i vår undersökning**

En uppenbar svaghet i vår studie var att så pass lång tid gått mellan det att fall och kontroller undersöktes. Under de fem år som förlupit hinner en hel del förändras med avseende på undersökningsteknik och utrustningssensitivitet. Ett resultat av detta är att de kategorier av data, vilka samlats in beträffande fall och kontroller, inte alltid stämde överens. Detta fick den följden att en hel del information inte kunde utnyttjas till fullo, då statistiska jämförelser mellan fall och kontroller ej var möjliga. Hänsyn till detta har emellertid tagits i största möjliga mån och det har noggrant markerats när och varför begränsningar har förelegat.

Ytterligare en brist var att enbart journaler för de patienter som fått diagnosen öppetstående foramen ovale gick igenom avseende huruvida fyndet ledde till en förändrad behandling eller inte. Det hade naturligtvis varit intressant att titta på alla de fall av minor kardiell embolikälla, samt protruderande aortaplack, som diagnostiserats. Detta var dock inte möjligt av tidsmässiga skäl.

Tabell 1. Major och minor potentiella kardiella embolikällor

Major	Minor
Förmaksflimmer	Prolaps av mitralisklaff
Klaffprotes	Förkalkning av anulus fibrosus sinister (MAC)
Mitralisstenos	Öppetstående foramen ovale (PFO)
Nyligen genomgången myokardinfarkt	Förmaksseptumaneurysm (ASA)
Tromber i vänster förmak eller kammare	Förkalkad aortastenos
Myxom i förmak	Lätt dysfunktion av vä. ventrikel (EF 35-50%)
Infektiös eller marantisk endokardit	
Dilaterad kardiomyopati (EF<35%)	

Tabell 2. Fallgruppen

	Antal (patienter)	Medianålder (år)	Kvartilavstånd (år)
Män:	132	66	14
Kvinnor:	89	68	16
Totalt:	221	67	15

Tabell 3. Kontrollgruppen

	Antal (individer)	Medianålder (år)	Kvartilavstånd (år)
Män:	36	66	25
Kvinnor:	32	66	25
Totalt:	68	66	25

Tabell 4. Behandlingskategorier hos patienter med PFO

Kategori	Behandlingsåtgärd	Antal patienter	Proportion
1	UKG ledde till warfarinbehandling	16	33%
2	UKG ledde till intensifiering av behandling med acetylsalicylsyra eller motsvarande	3	6%
3	Man hade för säkerhets skull satt in warfarin eller likvärdigt före UKG	1	2%
4	UKG medförde ingen förändring av behandling	28	59%

Tabell 5. Födda data (MAC inkluderade, om ej annat anges)

	Patientgrupp		Kontrollgrupp	
	Totalt (patienter)	TTE & TEE (patienter)	TTE & TEE (individer)	P*
N	221	186	68	
AF	1 (0%)	0	3 (4%)	0,0040
Tromb i hjärtat	0	0	0	—
Klaffprotes	0	0	0	—
DCM	1 (0%)	0	2 (3%)	0,019
Myxom	0	0	0	—
Mitralisstenos	0	0	0	—
Mitralisklaffel	0	0	0	—
Aortaklaffel	0	0	1 (1%)	—
PFO	50 (23%)	48 (26%)	15 (22%)	0,48
ASA	35 (16%)	34 (18%)	9 (13%)	0,25

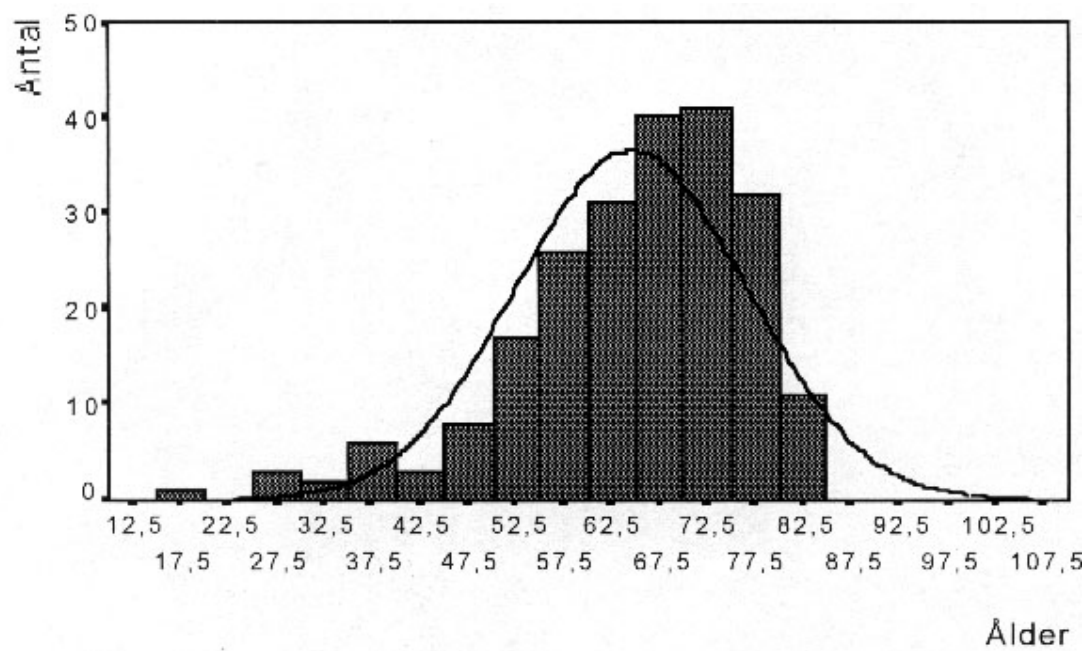


<b>PFO &amp; ASA</b>	22 (10%)	21 (11%)	7 (10%)	0,82
<b>SEC</b>	4 (2%)	4 (2%)	3 (4%)	0,33
<b>Vk-motilitets dysfunktion</b>	16 (7%)	13 (7%)	0	—
<b>Protruderande aorta-plack <math>\geq 5</math> mm</b>	45 (20%)	45 (24%)	3 (4%)	—
<b>Andra major</b>	0	0	0	—
<b>Andra minor (MAC)</b>	18 (8%)	12 (6%)	15 (22%)	—
<b>Totalt antal major</b>	2 (1%)	0	5 (7%)	0,0040
<b>Totalt antal minor (MAC exkluderade)</b>	76 (34%)	68 (37%)	21 (31%)	0,90

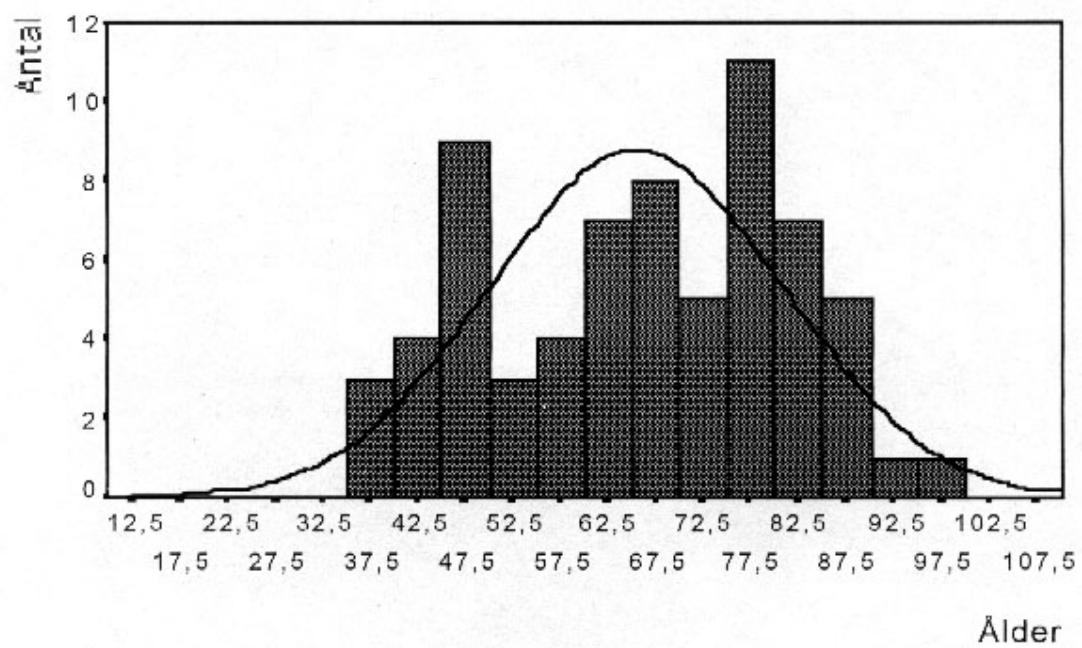
\* Mellan kontroller och patienter undersökta både med TTE & TEE

*Tabell 6. Patienter med PFO*

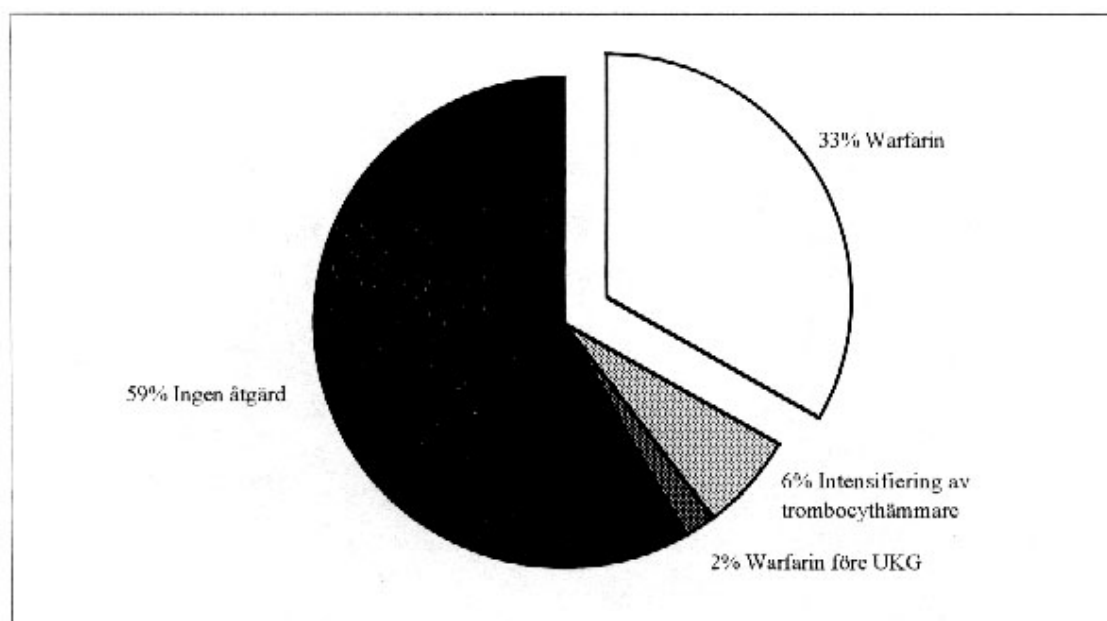
	<b>Antal (patienter)</b>	<b>Medianålder (år)</b>	<b>Kvartilavstånd (år)</b>
<b>Män:</b>	32	61	15
<b>Kvinnor:</b>	18	69	19
<b>Totalt:</b>	50	64	18



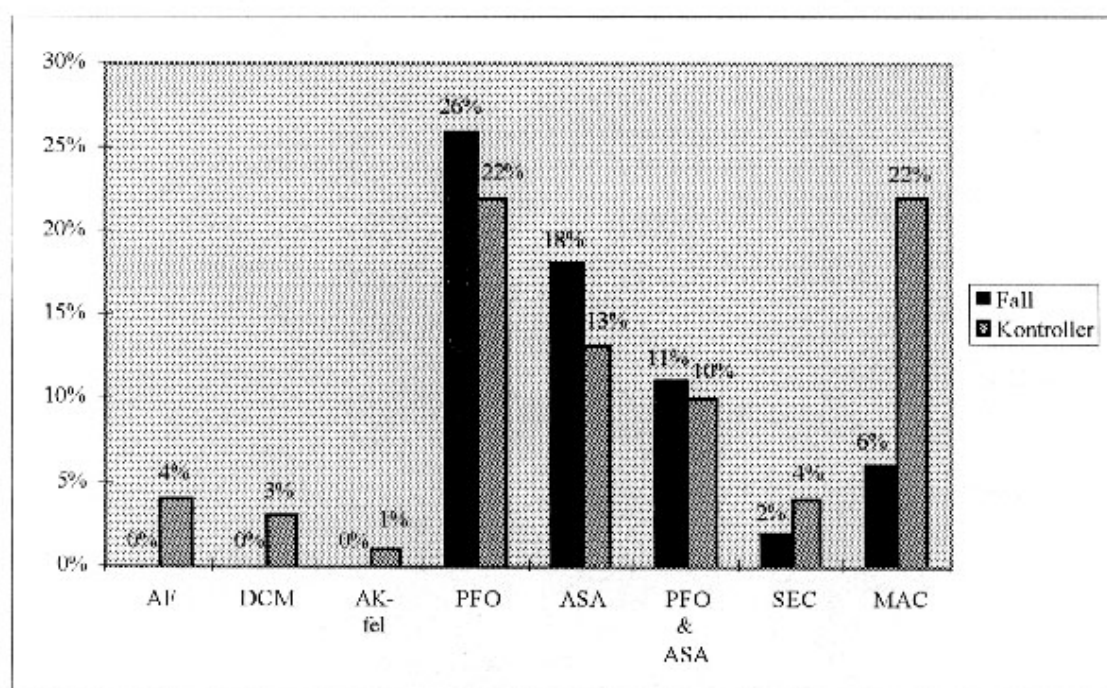
Figur 1. Ålderssammansättningen i fallgruppen



Figur 2. Ålderssammansättningen i kontrollgruppen



Figur 3. Proportion av behandlingsresultat hos PFO patienter. Jämför tabell 4.



Figur 4. Proportion av major/minor kardiella embolikällor. Jämför tabell 5

## Referenser

1. Brickner ME  
Cardioembolic stroke  
*Am J Med*, April 1996; 100:465-474
2. Norrving B, Olsson JE  
Cerebrovaskulära sjukdomar.  
In: Aquilonius SM, Fagius J, eds  
*Neurologi*. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1995;184-217
3. Lindgren A  
Cerebrovaskular Disease in Lund, Southern Sweden  
*Doktorsavhandling*, Lund 1995
4. Autore C, Cartom D, Piccininno M  
Multiplane Transesophageal Echocardiography and Stroke  
*Am J Cardiol* 1998;81(12A):79G-81G
5. Warner MIF  
Routine Transesophageal Echocardiography for Cerebral Ischemia. Is It Really Necessary?  
*Arch Intern Med* 1996;156: 1719-1723
6. McNamara RL, Lirna JAC, Whelton PK, Powe NR  
Echocardiographic Identification of Cardiovascular Sources of Emboli To Guide Clinical Management of Stroke: A Cost-Effectiveness Analysis  
*Annals of Internal Medicine* 1997; 127; 775-786
7. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM  
Transesophageal echocardiography in the investigation of stroke: experience in 135 patients with cerebral ischaemic events  
*Aust NZ J Med* 1993 ;23 :477-483
8. Roijer A, Lindgren A, Algotsson L, Norrving B, Olsson B, Eskilsson J  
Cardiac Changes in Stroke Patients and Controls Evaluated with Transesophageal Echocardiography  
*Scand Cardiovasc J* 1997;3 1:329-337
9. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM  
Evidence that Patent Foramen Ovale Is Not a Risk Factor for Cerebral Ischemia in the Elderly  
*Am J Cardiol* 1994;74 :596-599
10. Lechat PH, Mas IL, Lascault G, Loron PH, Threard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Groggeat, Y  
Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients With Stroke  
*N Eng J Med* 1988;318:1148-1152
11. Nighoghossian N, Peninetti M, Barthelet P, Trouillas P  
Potential cardioembolic sources of stroke in patients less than 60 years of age  
*Eur Heart J* 1996;17:590-594

12. Rauh G, Firschereder M, Spengel A  
Transesophageal Echocardiography in Patients With Focal Cerebral Ischemia of Unknown Cause  
*Stroke* 1996;27:691-694
13. Laperche T, Laurian C, Roudaut R, Steg G  
Mobile Thromboses of the Aortic Arch Without Aortic Debris  
*Circulation* 1997;96:288-294
14. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG  
Atherosclerotic Disease of the Aortic Arch and the Risk of Ischemic Stroke  
*N Eng J Med* 1994;331:1474-1479
15. Petty GW, Khandhena K, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP  
Patent Foramen Ovale in Patients with Cerebral Infarction  
*Arch Neural* 1997;54:819-822
16. O'Brien PI, Thiemann DR, McNamara RL, Roberts JW, Raska K, Oppenheimer SM, Lima JAC  
Usefulness of Transesophageal Echocardiography in Predicting Mortality and Morbidity in Stroke Patients Without Clinically Known Cardiac Sources of Embolus  
*Am J Cardiol* 1998;81:1144-1151
17. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandni G, Mohr JP  
Characteristics of Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke  
*Stroke* 1994;25:582-586
18. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubani P, Chedru F, Guénin F, Bousser MG, de Recondo J  
Atrial Septal Aneurysm and Patent Foramen Ovale as Risk Factors for Cryptogenic Stroke in Patients Less Than 55 Years of Age  
*Stroke* 1993;24:1865-1873
19. Albers GW, Comness KA, DeRook FA, Bracci P, Atwood JE, Bolger A, Hotson J  
Transesophageal Echocardiographic Findings in Stroke Subtypes  
*Stroke* 1994;25:23-28
20. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Köhn G, Noth J, Hanrath P  
Frequency of Deep Vein Thrombosis in Patients With Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack  
*Am J Cardiol* 1997;80:1066-1069
21. Vårdprogram för södra Sveriges sjukvårdsregion 1995
22. Benjamin EJK, Plehn JF, D'Agostino R, et al.  
Mitral annulus calcification and the risk of stroke in an elderly  
*N Eng J Med* 1992;327:374-379
23. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H  
Association of mitral annular calcification with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39 month followup in elderly patients  
*Am J Cardiol* 1990;65:1511-1512