

Hjertesykdom og hjerneslag

Sammendrag

Bakgrunn. Hjertesykdom og hjerneslag er de viktigste årsakene til død og uførhet i den vestlige verden. Denne artikkelen gir en oversikt over sammenhengene mellom disse sykdomsgruppene, samt praktiske råd for håndtering av pasienter med hjerneinfarkt og mistanke om kardioembolisk årsak.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på gjennomgang av bøker, samt artikler identifisert ved søk i Medline.

Resultater og fortolkning. De fleste tilfeller at hjertesykdom og hjerneslag skyldes aterosklerose, og de to sykdomsgruppene har klare fellestrekk når det gjelder risikofaktorer, behandling og prognose. Hjertesykdom kan også være en direkte årsak til hjerneslag. Om lag en av fire hjerneinfarkter skyldes embolisme fra hjertet til hjernen (kardioembolisk hjerneslag), hovedsakelig som følge av atrieflimmer, men også som følge av tilstander som akutt hjerteinfarkt, dilatert kardiomyopati og hjerteklaffeil. Hjerneslag kan også skyldes kardialt betinget blodtrykksfall hos pasienter med stenoser i pre- eller intracerebrale arterier (hemodynamisk hjerneslag). Pasienter som har utviklet symptomer fra aterosklerose i ett karsystem, må behandles som om de har høy risiko for å utvikle sykdom også fra andre karsystemer. Muligheten for kardial embolikilde må alltid vurderes hos pasienter med akutt hjerneinfarkt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Eivind Berge

eivind.berge@medisin.uio.no
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Trond Dahl

Medisinsk klinikk
Aker universitetssykehus

Hjertesykdom og hjerneslag kan betraktes som to manifestasjoner av én og samme sykdom: aterosklerose. Aterosklerose rammer karsystemene i alle kroppens organer, og hjerteinfarkt og hjerneslag er de to vanligste manifestasjoner av aterosklerose og de to viktigste dødsårsaker i den vestlige verden. I noen tilfeller kan hjertesykdom også være en direkte årsak til hjerneslag, som ved embolisme fra hjertet til hjernen i forbindelse med atrieflimmer eller hjerteinfarkt.

Vi vil i denne artikkelen omtale hjertesykdom og hjerneslag med aterosklerose som fellesnevner. Vi vil deretter gi en oversikt over sykdomstilstander i hjertet som er forbundet med økt risiko for hjerneslag. Til slutt vil vi diskutere noen praktiske konsekvenser av sammenhengene mellom de to sykdomsgruppene, i møte med pasienter som har hatt hjerneslag.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på gjennomgang av artikler og bøker om emnet, identifisert ved søk i Medline.

Aterosklerose

Aterosklerose er resultatet av en lang sykdomsprosess og er årsak til både hjertesykdom og hjerneslag. De første tegn til aterosklerose kan ses allerede hos barn, som fettstreker i åreveggen i store kar, spesielt aorta. Aterosklerosen affiserer i første omgang store og mellomstore arterier, fortrinnsvis på steder hvor åreveggen utsettes for ekstra påkjenninger, som i forgreninger (carotisbifurkaturen), kurver (aortabuen) eller foreninger av arterier (basilarisarterien). Det aterosklerotiske plakk består av en lipidholdig kjerne som omgis av en fibrøs kapsel. Dersom et plakk blir nekrotisk og ulcererer, vil blodplater og koagulasjonssystemet aktiveres og en trombose kan dannes, med innsnevring av lumen som resultat. Dette kan i sin tur føre til hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller kritisk iskemi i andre organsystemer, som i underkremittene. Aterosklerosen fremskyndes av en lang rekke risikofaktorer, i første rekke hypertensjon, dyslipidemi, diabetes mellitus, røyking og overvekt.

I hjernens små, penetrerende arterier (for eksempel til striatum og thalamus) kan man se en annen form for patologiske forandringer, såkalt hyalin arteriosklerose. De glatte muskelcellene i åreveggen er erstattet med bindevev og ekstracellulært materiale, noe som fører til fortykkelse av åreveggen og innsnevring av lumen. Dette er årsak til de

små, dype hjerneinfarktene (såkalte lakunære infarkter) (1). Hypertensjon er den viktigste risikofaktoren for hyalin arteriosklerose og lakunære infarkter. Ettersom lakunære infarkter utgjør om lag 25 % av alle hjerneinfarkter, er hypertensjon en viktigere risikofaktor for hjerneslag enn for hjerteinfarkt. Motsatt er dyslipidemi en viktigere risikofaktor for hjerteinfarkt enn for hjerneslag.

Hjerneslag som følge av hjertesykdom

Aterosklerose med etterfølgende lokal (in situ) trombose i en pre- eller intracerebral arterie er årsaken til om lag halvparten av alle hjerneinfarkter. Den andre halvparten skyldes embolier til hjernen, enten fra de store precerebrale arterier (arterie-til-arterie-embolier) eller fra hjertet (kardiogene embolier). En liten andel av hjerneinfarktene kan også skyldes iskemi i forbindelse med blodtrykksfall hos pasienter med stenoser i pre- eller intracerebrale arterier. Vi vil i det følgende gjøre kort rede for de tilstandene i hjertet som kan forårsake hjerneinfarkt, inndelt under hovedkategoriene kardioembolisk hjerneslag og hemodynamisk hjerneslag.

Kardioembolisk hjerneslag

Listen over potensielle kardiale embolikilder er blitt lengre etter hvert som de diagnostiske mulighetene er blitt flere. Vi omtaler de mest vanlige kardiale embolikildene.

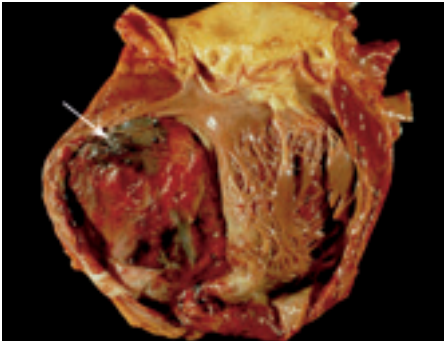
Atrieflimmer

Ikke-revmatisk atrieflimmer er den vanligste årsaken til embolisme til hjernen og er årsak til om lag 15 % av alle hjerneinfarkter (2). Andelen er større hos de eldste pasientene, fordi forekomsten av atrieflimmer i befolkningen øker med økende alder: 1 % ved 60



Hovedbudskap

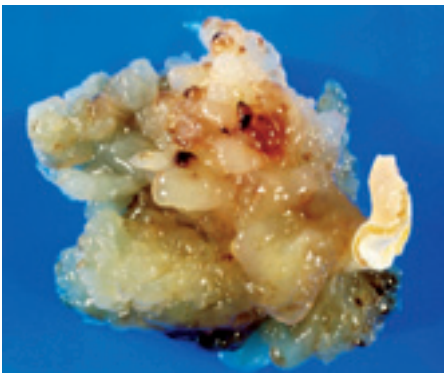
- Hjertesykdom kan forårsake hjerneslag som følge av kardiale embolier eller kardialt betinget blodtrykksfall
- Pasienter som har utviklet symptomer fra aterosklerose i ett karsystem, må behandles som om de har høy risiko for sykdom også i andre karsystemer
- Muligheten for kardial embolikilde må vurderes hos pasienter med akutt hjerneinfarkt



Figur 1 Trombe i en venstre ventrikkel (pil) etter et hjerteinfarkt. Foto © Science Photo Library/GV-Press



Figur 2 Sklerose i mitralklaff. Foto © Science Photo Library/GV-Press



Figur 3 Myksom fra venstre atrium. Foto © Dr. E. Walker, Science Photo Library/GV-Press

års alder, 5% i aldersgruppen 70–75 år og hele 10% hos dem over 80 år (3). Den gjennomsnittlige absolute risiko for hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer er om lag 4% per år, seks ganger større enn hos pasienter med sinusrytme (4). Dette er imidlertid et gjennomsnittstall, og risikoen øker betydelig med flere risikofaktorer og med økende alder. Således er risikoen for hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer i aldersgruppen 80–89 år i USA angitt til hele 30% per år (5). En rekke tilleggsfaktorer øker risikoen for hjerneslag, så som hypertensjon, diabetes mellitus, forstørret venstre atrium eller spontan kontrast i venstre atrium (6), men det finnes foreløpig ikke validerte statistiske modeller som kan beregne risikoen for ulike undergrupper av pasienter.

Atrieflimmer skiller seg fra de fleste andre kardiale embolikildene ved at trombene dannes i det venøse lavtrykkssystem

(atriene). Mange pasienter med atrieflimmer har imidlertid flere mulige årsaker til hjerteinfarkt, så som carotisstenose eller aterosklerotiske plakk i aortabuen. Det er beregnet at opp til 30% av alle hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer har annen årsak enn embolier fra hjertet (7).

Hjerteinfarkt

I tiden før trombolytisk behandling ble tatt i bruk ved hjerteinfarkt fant man at opp til 20% av pasienter med akutt hjerteinfarkt hadde murale tromber i venstre ventrikkel, og at 5% av pasientene fikk hjerteinfarkt i den akutte fasen av et hjerteinfarkt (fig 1) (8). Hjerneslag i forløpet av et hjerteinfarkt kan imidlertid også ha andre årsaker: embolier fra aterosklerotiske plakk som følge av kateterbasert undersøkelse eller behandling, atrieflimmer, kardiogent betinget blodtrykksfall, eller dyp venøs trombose kombinert med et åpentstående foramen ovale. Hjerneslaget kan også være hemoragisk, som følge av intensiv blodtynnende og platehemmende behandling.

Hjerteklaffproteser

Mekaniske hjerteklaffer kan utsettes for trombosering, bakterienedslag (infeksiøs endokarditt) eller mekanisk fragmentering. Disse komplikasjonene medfører stor fare for embolisme til hjernen. Mitralklaffproteser er mer utsatt for trombosering enn aortaklaffproteser. Sett under ett er risikoen for hjerneslag 2% per år blant pasienter med mekaniske hjerteklaffer som får antikoagulasjonsbehandling (9).

Infeksiøs endokarditt

Om lag en av fem pasienter med infeksiøs endokarditt får hjerteinfarkt som et resultat av embolisme av klaffevegetasjoner (10). Infeksiøs endokarditt ledsages ikke alltid feber og kardial bilyd, og vegetasjoner kan ikke alltid påvises ved ekkokardiografi. Det kan derfor være indisert å samle blodkulturer ved hjerteinfarkt uten kjent årsak, særlig dersom det samtidig foreligger forhøyet senkningsreaksjon eller CRP, anemi og leukocytose. Ved uttalte tilfeller av kakeksi (for eksempel ved avansert kreftsykdom) kan man finne trombotiske (ikke-bakterielle) påleiringer på hjerteklaffene, såkalt marantisk endokarditt.

Mitral- og aortaklaffeil

Forkalkning i mitral- eller aortaklaffapparatet kan være årsak til embolier, men disse forandringene er vanlig forekommende i høy alder, og det er som regel vanskelig å fastslå om dette har vært årsaken til et hjerteinfarkt. Forkalkning i mitralringen (fig 2) er forbundet med økt risiko for hjerteinfarkt (11), men oppfattes i dag som en markør for atrieflimmer (12) og generell aterosklerose (13). Mitralklaffprolaps er også blitt knyttet til hjerteinfarkt, men også dette er et relativt vanlig funn hos friske individer, og tilstan-

den medfører sannsynligvis ingen økt risiko for hjerteinfarkt.

Kardiomyopati

Kardiomyopatiene kan kompliseres av intrakardiale tromber. Dette gjelder særlig dilatert eller restriktiv kardiomyopati. Den hypertrofiske kardiomyopati medfører i seg selv ingen økt risiko for embolisme (10), men tilstanden er ofte assosiert med atrieflimmer, i likhet med andre strukturelle hjertesykdommer.

Åpentstående foramen ovale

Pasienter med åpentstående foramen ovale kan få embolier til hjernen fra tromber på den venøse siden av kretsløpet (såkalte paradokse embolier). Risikoen for hjerneslag er øket ved samtidig atrieseptumaneurisme, en utposning av den tynne delen av atrieseptum (14). Åpentstående foramen ovale er imidlertid et forholdsvis vanlig funn hos friske individer (ca. 25%), og det er oftest vanskelig å fastslå om en paradoks embolus er årsaken til hjerneslaget (10).

Intrakardiale tumorer (myksomer)

Myksomer er en sjelden årsak til embolisme til hjernen (fig 3). De er oftest lokalisert i venstre atrium. Deler av tumor eller kompliserende trombotiske påleiringer kan embolisere, og metastasering til hjernen har vært observert (15).

Aterosklerotiske forandringer i aorta

Embolier fra aterosklerotiske plakk i aorta ascendens og aortabuen regnes til arterie-til-arterie-emboliene, og ikke til de kardiale embolier. Vi nevner dem imidlertid her, fordi de er en viktig årsak til hjerneslag. Risikoen for embolisme er særlig stor dersom de aterosklerotiske plakk er store (> 4 mm) og «komplekse» med ruglete overflate eller mobile elementer (16).

Hemodynamisk hjerneslag

Det store flertall av hjerteinfarkter skyldes okklusjon av en cerebral arterie, enten som følge av lokale (in situ) tromboser eller embolier. I noen tilfeller kan fokal iskemi også skyldes lavt blodtrykk i kombinasjon med en uttalt stenose i en precerebral eller intracerebral arterie. I dette karområdet vil karsengen være maksimalt dilatert og vil være utsatt for kritisk iskemi dersom blodtrykket skulle falle. Randsone mellom forsyningsområdene er særlig utsatt, og infarkter i randsone kan inntreffe ved blodtrykksfall, for eksempel som følge av kardial arytmi, pumpesvikt, eller i forbindelse med operasjoner på hjertet. De kliniske og radiologiske funn skiller seg ikke vesentlig fra funnene ved de tromboemboliske hjerteinfarktene, og diagnosen stilles oftest på grunnlag av opplysninger om blodtrykksfall (for eksempel i forbindelse med en kardial arytmi) og påvisning av stenoser i pre- eller intracerebrale arterier (for eksempel carotisstenose).

Klinisk håndtering

Aterosklerose er en systemsykdom som affiserer sirkulasjonen i alle kroppens organsystemer, og pasienter som har utviklet symptomer fra ett karsystem, har ofte også symptomer fra andre karsystemer. I en stor studie av nærmere 20 000 pasienter med aterosklerotisk sykdom fant man at over 40 % av pasientene med tidligere hjerteinfarkt også hadde hatt hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), og at 40 % av pasientene med tidligere hjerneslag eller TIA også hadde hatt hjerteinfarkt (17). Sykdommenes felles patogenese viser seg også ved at hjerteinfarkt er den vanligste dødsårsaken hos pasienter med hjerneslag: I én studie av pasienter med gjennomgått hjerneslag døde nær 40 % av hjerteinfarkt, mens 20 % døde av et nytt hjerneslag i løpet av fem års oppfølging (18). Tilsvarende har pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt en betydelig økt risiko for hjerneslag, og risikoen øker raskt jo flere risikofaktorer som er til stede (19).

Friske eller asymptomatiske individer som har økt risiko for sykdom fra ett karsystem, har også økt risiko for sykdom fra andre karsystemer. Økt intima-media-tykkelse i carotisarterien er en kjent markør for økt risiko for hjerneslag, men har også vist seg å være en markør for økt risiko for hjerteinfarkt og vaskulære dødsfall (20, 21). Tilsvarende er EKG-forandringer, hjertesvikt og venstre ventrikkel-hypertrofi markører for økt risiko for hjerneslag, sannsynligvis fordi de er markører for underliggende aterosklerose (22).

De to sykdomsgruppene har klare fellestrekk når det gjelder risikofaktorer og prognose, og innebærer tilnærmet samme risiko for nye vaskulære hendelser, og tilnærmet samme levetidsutsikter på lang sikt, justert for alder. Det er også klare likheter når det gjelder medikamentell terapi og primær- og sekundærprofylaktisk behandling. I den kliniske hverdag vil vi derfor anbefale følgende generelle tilnærming: Pasienter med sykdom fra ett karsystem har, med stor grad av sannsynlighet, aterosklerose i andre karsystemer og høy risiko for andre vaskulære sykdommer.

Kardial årsak må vurderes ved hjerteinfarkt

Hjerteinfarkter som skyldes embolisme fra hjertet er ofte store, kortikale infarkter med tendens til hemoragisk transformering (23, 24). Diagnosen «kardioembolisk hjerneslag» må imidlertid baseres på at man kan påvise en kardial embolikilde.

De diagnostiske verktøy er i første rekke EKG, blodprøver, røntgen av thorax og ekkokardiografi. EKG og konsentrasjonsmåling av myokardenzymmer bør utføres hos alle pasienter med hjerteinfarkt eller TIA, for å utelukke et akutt eller nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Blodkulturer er aktuelt dersom det foreligger mistanke om infeksøs endokarditt. Ved mistanke om paroksysmal atrieflimmer eller annen supraventrikulær arytmi, bør man også utføre telemetri eller 24-timers

EKG. Røntgenundersøkelser kan avdekke forstørret venstre atrium og forkalkninger i klaffeapparatet.

Ekkokardiografisk undersøkelse av pasienter med hjerneslag utføres i varierende grad ved norske sykehus. Vi anbefaler at transtorakal ekkokardiografi (TTE) utføres ved mistanke om klaffeveil og ved mistanke om trombe i venstre ventrikkel hos pasienter med akutt eller tidligere gjennomgått fremveggis hjerteinfarkt, aneurisme i venstre ventrikkel eller dilaterende kardiomyopati (25). Transøsofageal ekkokardiografi (TØE) bør utføres hos yngre pasienter for å avdekke åpentstående foramen ovale (med eller uten atriaseptumaneurisme), og hos pasienter med klaffe proteser. Påvisning av tromber i tilknytning til klaffe proteser er vanskelig, og disse pasientene bør derfor i utgangspunktet undersøkes med både transtorakal og transøsofageal ekkokardiografi.

Ekkokardiografi bør forbeholdes pasienter der det forventes at resultatet av undersøkelsen vil få terapeutiske konsekvenser. Transøsofageal ekkokardiografi vil ofte avdekke aterosklerotiske plakk i aortabuen, men det er ennå uklart om dette bør få terapeutiske konsekvenser. Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer skal i utgangspunktet gis antikoagulasjonsbehandling, og ekkokardiografi gir som regel ikke tilleggsinformasjon som endrer ved dette.

Konklusjon

De fleste tilfeller av hjertesykdom og hjerneslag skyldes aterosklerose, og de to sykdomsgruppene har klare fellestrekk når det gjelder risikofaktorer, behandling og prognose. Hjertesykdom kan også være en direkte årsak til hjerneslag, som følge av embolisme fra hjertet til hjernen, eller som følge av kardialt betinget blodtrykksfall hos pasienter med stenoser i pre- eller intracerebrale kar. I den kliniske hverdag må pasienter som har utviklet symptomer fra aterosklerose i ett karsystem, behandles som om de har høy risiko for å utvikle sykdom også fra andre karsystemer. Videre må muligheten for kardial embolikilde vurderes hos pasienter med akutt hjerteinfarkt.

Litteratur

1. Fisher M, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to mechanism of hemorrhagic transformation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10: 92–4.
2. Sandercock P, Bamford J, Dennis M et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992; 305: 1460–5.
3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl): 429–56.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–4.

6. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223–9.
7. Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM et al. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1996; 46: 238–40.
8. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1004–9.
9. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407–16.
10. Warlow C, Dennis MS, van Gijn J et al. Stroke. A practical guide to management. Oxford: Blackwell, 1996.
11. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327: 374–9.
12. Fox CS, Parise H, Vasan RS et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004; 173: 291–4.
13. Adler Y, Fink N, Spector D et al. Mitral annular calcification—a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001; 155: 1–8.
14. Lamy C, Giannesini C, Zuber M et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial septal aneurysm. *Stroke* 2002; 33: 706–11.
15. Ng HK, Poon WS. Cardiac myxoma metastasizing to the brain. Case report. *J Neurosurg* 1990; 72: 295–8.
16. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474–9.
17. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
18. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC et al. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626–34.
19. Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y et al. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2005; 105: 1082–7.
20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
21. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R et al. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355: 19–24.
22. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288–94.
23. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA et al. Features on initial computed tomography scan of infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank. *Stroke* 1992; 23: 1748–51.
24. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992; 42: 299–302.
25. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/AASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/AASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2002; 108: 1146–62.

Manuskriptet ble mottatt 12.6. 2006 og godkjent 21.11. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.