



“Musikterapi
kan vara ett sätt att
träna språkfunktion
efter stroke som
lett till afasi.”



21st European Stroke Conference, Lissabon, 22–25 maj 2012

Intressanta resultat för den framtida STROKEVÅRDEN

Årets ESC-konferens i Lissabon presenterade ett digert innehåll, från forskning till klinik och från organisation av strokesjukvård och strokeutbildning till återhämtning efter stroke. Cirka 3 000 delegater hade möjlighet att välja bland 1 241 presentationer och symposier. En av höjdpunkterna var de alldeles nya resultaten från IST-3-studien, som kan få stor betydelse för framtida riktlinjer för trombolysbehandling vid akut stroke. Här refererar professor **Arne Lindgren**, Neurologiska klinken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ett urval presentationer för NiS läsare.

Den tjugoförsta europeiska strokekonferensen ESC ägde i år rum i Lissabon. Detta var, liksom tidigare år, årets viktigaste och värdefullaste internationella möte kring klinisk strokeverksamhet och strokeforskning. Utöver 1 241 abstrakter genomfördes teaching courses, minisymposier, akademiska symposier, educational sessions, sessioner för stora kliniska studier, med mera. Dessutom genomfördes utanför det officiella programmet ett flertal olika satellitsymposier, vanligtvis sponsrade av industrin.

Ofta pågick upp till sex olika parallella aktiviteter samtidigt, med ett utbud som sträckte sig från experimentell laboratorieforskning till riskfaktorer, kliniskt omhändertagande och återhämtning efter stroke och vidare till organi-

satoriska möten kring strokeforskning och strokesjukvård. Det var som vanligt en stor utmaning för delegaterna att välja för att få ut så mycket som möjligt av all information som erbjöds.

Här är några exempel på vad som togs upp.

RISKFAKTORER, PREVENTION

• Även om vi i dag känner till mycket om olika riskfaktorer för stroke och kardiovaskulär sjukdom går utvecklingen fortsatt framåt även på detta område. Detta diskuterades på en teaching course om strokeprevention, där bland annat professor **Per Wester**, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, påpekade att det nu finns uppdaterade versioner av det mycket använda SCORE-systemet. SCORE-syste-

met har använts för att bedöma tioårsrisk för kardiovaskulär död genom att ta hänsyn till olika faktorer som ålder, kön, rökning, blodtryck och kolesterolvärden. En ny version som delar upp Europas länder i hög- respektive lågrisk länder finns nu publicerad¹.

• Vid en senare session framförde professor **Peter Rothwell**, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, att kalciumantagonister kan vara ett lämpligt val av antihypertensiv behandling för att minska variabilitet i blodtrycket. Blodtrycksvariabilitet kan eventuellt öka risken för stroke. Rothwells grupp har tidigare publicerat översikter kring detta och då framfört att blodtrycksvariabilitet hos patienter kan vara ett tecken på ökad risk för stroke^{2,3}.

VITSUBSTANSFÖRÄNDRINGAR

Det är välkänt att olika typer av vitsubstansförändringar på CT- respektive MR-undersökningar är vanligt förekommande, speciellt i högre åldersgrupper. Men det är ofta svårt att avgöra vilken klinisk betydelse upptäckten av sådana förändringar har. Vid ett intressant minisymposium diskuterades flera aspekter på vitsubstansförändringar, både lakunära infarkter och mer ospecifika, högsignalerande vitsubstansförändringar på MR (white matter hyperintensities – WMH).

- Professor **Joanna Wardlaw**, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh tog upp att det kan finnas många olika orsaker till fynd på MR av lokaliserade respektive utspridda vitsubstansförändringar. Dessa orsaker kan inkludera akuta lakunära infarkter, äldre lakunära infarkter där visst parenkym finns kvar, äldre lakunära infarkter där en regelrätt lakun med vätskeansamling har uppstått, vidgade perivaskulära rum, vidgade perivaskulära rum med kringliggande inflammatoriska förändringar, diffusa inflammatoriska förändringar, samt ospecifika WMH.

Detta pekar på hur svårt det kan vara att kliniskt avgöra om påvisade vitsubstansförändringar är relaterade till en patients symtom eller inte. Joanna Wardlaw diskuterade därefter mer i detalj lakunära infarkter och om dessa kan ha varierande bakomliggande patogenetiska faktorer och om dessa faktorer i sin tur kan påverka den lakunära infarktens utseende och lokalisation. Man brukar anse att lakunära infarkter uppkommer på grund av ischemi i utbredningsområdet för en penetrerande ändartär i hjärnan och att orsaker till detta skulle kunna vara antingen lipohyalinos, ateroskleros eller embolisering.

Joanna Wardlaw hänvisade till en relativt liten studie av Del Bene A et al. som presenterades i abstraktform på Lissabonkonferensen. Man fann i denna studie att embolisk orsak var vanligare (cirka 13 procent) vid lakunär infarkt i basala ganglier än vid lakunär infarkt i centrum semiovaleområdet (ca 4 procent). Det kan tyda på att olika typer av bakomliggande riskfaktorer har olika betydelse för uppkomst av lakunära in-

farkter beroende på var dessa infarkter är anatomiskt belägna.

- Professor **Hugues Chabriat**, Service de Neurologie, Hopital Lariboisière, Université Paris, Frankrike, tog upp att man finner alltfler genetiska orsaker till WMH när detta återfinns i vissa släkter. Han framförde också det numera ganska välkända sambandet mellan vitsubstansförändringar och risk för hjärnblödning, ett samband som bland annat rapporterats efter undersökning av två stora patientmaterial⁴. Dock är det fortfarande oklart vilken betydelse dessa fynd har för den kliniska handläggningen av patienter med WMH. Chabriat tog också upp att hypertoni kan vara speciellt relaterat till WMH belägna djupt i den vita substansen och kanske inte i riktigt lika stor grad till periventriculära WMH⁵.

“Subkortikala förändringar är inte ovanligt och gångstörningar vid dessa tillstånd är viktiga att uppmärksamma.”

- Vid samma session diskuterade professor **Hansjörg Bänzner**, Neurologiska kliniken, Stuttgart, gångstörning vid subkortikal påverkan. Subkortikala förändringar är inte ovanligt och gångstörningar vid dessa tillstånd är viktiga att uppmärksamma. Han tog upp progressiv subkortikal vaskulär encefalopati som är relaterat till WMH och ger symtom som demens, apati, exekutiva svårigheter och gångstörning. Gångstörningen karakteriseras av kort steglängd, bredspårighet, svårigheter att initiera gång, dysrytmisk gång och fall, vilket kan betecknas som typiska fynd vid gångstörning vid diffus subkortikal påverkan^{6,7}.

- Småkärlsjukdom kan också tänkas variera i förekomst beroende på etnisk respektive geografisk tillhörighet, vilket diskuterades i ett föredrag av professor **Bo Norrving**, Institutionen för kliniska

vetenskaper, Skånes universitetssjukhus, Lund, vid ett annat av de många symposierna på konferensen.

RESULTAT FRÅN IST-3-STUDIEN

- En mycket emotsedd höjdpunkt var den presentation vid en session om stora kliniska studier som Professor **Peter Sandercock**, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, gjorde om de huvudsakliga resultaten från den stora tredje internationella strokestudien IST-3. Resultaten publicerades samma dag som presentationen⁸. Studien omfattar 3 035 patienter med akut ischemisk stroke som randomiserades till tPA-behandling eller placebo.

Studien är ett typexempel på klinisk studie som baseras på att patienter inkluderas när behandlande läkare är osäker på om aktiv behandling verkligen är till nytta för patienten. Med denna

osäkerhetsprincip inkluderades 1 617 patienter som var över 80 år och 1 007 patienter där randomisering skedde 4,5–6 timmar efter insjuknandet (ålder såväl över som under 80 år) i studien.

Peter Sandercock drog slutsatsen att trombolys inom sex timmar förbättrade funktionell status för patienter som inkluderats i IST-3 och att effekten inte tycktes vara minskad för äldre personer.

- Vid samma session redogjorde därefter **Joanna Wardlaw** för en uppdaterad metaanalys kring trombolysbehandling där nu även resultaten från IST-3 tagits med. Även dessa resultat publicerades samma dag i *Lancet*⁹.

I denna analys inkluderades upp till 12 prövningar med 7 012 patienter – där IST-3 bidrar med en försvarlig andel. Slutsatsen av metaanalysen var enligt Joanna Wardlaw att resultaten stödjer tidigare resultat att behandla denna typ



av patienter med akut ischemisk stroke så tidigt som möjligt. Om en fördröjning har uppstått kan det dock tänkas finnas en del patienter som har nytta av behandlingen upp till sex timmar efter insjuknandet.

Vi kan nu se fram emot hur olika riktlinjer kommer att tolka dessa resultat. Det är inte omöjligt att åldersgränsen 80 år kommer att tas bort och vi vet att det redan i dag förekommer att man bedömer det som indicerat att behandla patienter med akut stroke med trombolys trots att patienten är över 80 år.

Tidsfönstret 4,5–6 timmar kommer också att diskuteras vidare. Trots slutsatserna i IST-3 kan det finnas olika uppfattning om behandling inom detta tidsfönster verkligen är till mer nytta än skada för patienten¹⁰.

INTRACEREBRAL BLÖDNING

Vid en av konferensens huvudsessioner, ESC Lecture, höll professor **Steven Greenberg**, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, en uppdatering om intracerebral hjärnblödning (ICH). Steven Greenberg tillhör den välkända forskargruppen vid Massachusetts General Hospital som tagit fram viktiga forskningsresultat kring intracerebrala

blödningar. I sitt föredrag diskuterade han de olika typerna av ICH, särskilt skillnaden mellan lobära och djupa ICH.

Vid lobära ICH verkar amyloid ha större betydelse. Detta kan vara kopplat till genetiska varianter i ApoE-genen (apolipoprotein E). Olika ApoE-varianter kan tänkas ha olika betydelse. ApoE epsilon4-allelen, som också har relation till Alzheimers sjukdom kan eventuellt leda till minskad clearance av betaamyloid i kärnväggen medan ApoE epsilon2 kanske kan vara relaterat till nedbrytning av kärnväggen och inte direkt till amyloid.

Bostongruppen har gjort många studier kring amyloid och ICH, bland annat PET-studier med Pittsburgh compound B (PiB) som anses vara en marker för amyloidförekomst.

Djupa ICH tycks vara mer relaterade till hypertoni. Risken för ny ICH kan vara större vid lobär ICH menade Steven Greenberg som dock i sin grupps arbete inte funnit någon ytterligare ökad risk för nya blödningar hos patienter som fick trombocythämmare efter lobär respektive djup ICH¹¹. Det kan dock vara en annan situation när det gäller antikoagulantibehandling vid

förmaksflimmer där både amerikanska och europeiska riktlinjer är inne på att nyttan med antikoagulantibehandling i denna situation mer kan ifrågasättas vid lobär ICH än vid djup ICH^{12,13}.

- Steven Greenberg diskuterade också cerebrala mikrobldningar och makrobldningar. Han framförde teorin att det kanske inte finns så många blödningar vars volym befinner sig mittemellan dessa båda typer och att detta skulle kunna tyda på att mikrobldningar i vissa lägen kan progrediera till att bli stora blödningar alternativt att de patogenetiska mekanismerna är olika.

Den sistnämnda teorin kan dock i viss mån motsägas av att även för mikrobldningar kan det finnas samband med amyloid och Pittsburgh compound B – där förekomst av PiB har relaterats till mikrobldningar. I en artikel i *Annals of Neurology* 2010 rapporteras också att fynd av PiB på PET kan göras där mikrobldningar påvisats med MR vilket ytterligare stödjer hypotesen att det finns ett samband mellan mikrobldningar och amyloid¹⁴.

För klinisk bedömning av om man skall misstänka amyloid som förklaring till blödning har de så kallade Boston-

kriterierna tagits fram. En aktuell översiktsartikel i *Current Atherosclerosis Reports* som diskuterar patofysiologi och klinik vid cerebral amyloid angiopati och dessutom i ett appendix tar upp Bostonkriterierna har nyligen publicerats¹⁵.

SYMPTOMATISK KAROTISSTENOS – ICSS

The International Carotid Stenting Study (ICSS) är en mycket viktig studie som randomiserat patienter med mer än 50 procent symtomatisk karotisstenos enligt NASCET-kriterierna till karotisstenosing (CAS) eller karotisendartäktomi (CEA). Tidigare har korttidsresultat från ICSS publicerats¹⁶.

- Nu rapporterade Professor **Martin Brown**, Neurology, University College, London, det nya primära utfallet av långtidsuppföljning i studien för att förhindra stroke hos dessa patienter. De nu presenterade resultaten innefattade 853 patienter som randomiserats till CAS och 857 som randomiserats till CEA och som följts upp under i genomsnitt 4,2 år.

Även om den primära utfallsvariabeln "fatal or disabling stroke" inte skilde signifikant mellan CAS och CEA, talade de flesta andra utfallsvariablerna till CEA:s fördel. Till exempel visade det sig att alla typer av stroke sammanlagt respektive stroke med dödligt utfall båda var vanligare vid CAS än vid CEA.

Förvånansvärt var att också hjärtinfarkt med dödlig utgång var vanligare bland patienter med CAS, även om de absoluta talen för denna skillnad var små. Brown drog slutsatsen att CEA är säkrare och har effekt under längre tid jämfört med CAS, som därför bör reserveras till speciella situationer där CEA inte är möjligt.

- I ett abstrakt på konferensen diskuterades sedan också om stentdesign och användandet av protection devices i samband med CAS har betydelse¹⁷. Stentar med så kallad closed cell-design kunde relateras till signifikant lägre risk för stroke eller död i anslutning till ingreppet, jämfört med open cell-stentar (open eller closed cell har att göra med hur själva stentens nät är konstruerat). Däremot föreföll protection devices inte minska risken för symtomatiska trom-

boemboliska händelser oberoende av vilken typ av stent som användes.

NYA ANTIKOAGULANTIA

Professor **Hans-Christoph Diener**, Neurologiska klinken, Universitetsklinikum, Essen, Tyskland, hade flera anföranden kring antikoagulantia (se även konferensrapport i Neurologi i Sverige 3/11 som tar upp vilka av de nya antikoagulantia som är av störst intresse för närvarande.)

- Ett av Hans-Christoph Dieners föredrag handlade om praktiska frågor kring behandling med dabigatran. Han hänvisade till en aktuell artikel i *Thrombosis and Haemostasis*¹⁸. Artikeln diskuterar frågor som dosval, byte från warfarin till dabigatran, åtgärder för patienter som behandlas med dabigatran vid blödningskomplikation, vid kirurgi, eventuell trombolys vid akut stroke, och interaktioner.

Återigen betonades hur viktigt det är att vara vaksam på patientens njurfunktion vid dabigatranbehandling. Detta gäller inte bara när insättande övervägs utan även i senare skeden då det är viktigt, dels med allmän regelbunden uppföljning av njurfunktionen, dels med extra observans på situationer då njurfunktionen kan bli nedsatt.

En intressant tabell med interaktioner mellan dabigatran och andra läkemedel finns i också ovan nämnda artikel. Förutom flera andra interaktioner kan frågan om interaktion mellan dabigatran och karbamazepin respektive mellan dabigatran och fenytoin lyftas fram. Enligt tabellen i artikeln rekommenderas inte att dabigatran används tillsammans med något av dessa läkemedel.

ARTIS-STUDIEN

- När skall man sätta in behandling med acetylsalicylsyra efter trombolys? Man har diskuterat att tidigt insättande av acetylsalicylsyra (ASA) efter trombolys kanske skulle kunna förhindra reokklusion efter att man först uppnått rekanalisering med trombolysbehandling. Denna fråga har undersökts i ARTIS-studien vars resultat nu presenterades på sista konferensdagen av Dr **Yvo Roos**, Department of Neurology, University of Amsterdam, Nederländerna.

I studien ingick patienter som inte tidigare stått på behandling med trombo-cytohämmare och som akut insjuknat i ischemisk stroke och fått behandling med trombolys. I akutskedet, inom 90 minuter efter att tPA-behandlingen initierats, randomiserades 322 patienter till tilläggsbehandling med 300 mg acetylsalicylsyra (ASA) och 320 patienter till ingen tilläggsbehandling.

Primärt resultatmått var mRS 0–2 (modified Rankin Scale) efter 3 månader. Man hade planerat att inkludera 800 patienter, men studien fick avbrytas i förtid på grund av att symtomatisk ICH var vanligare hos patienterna som fått tidig behandling med ASA och en icke signifikant trend till sämre utfall efter tre månader hos denna grupp (54,0 procent i gruppen med ASA och 57,2 procent i gruppen med placebo hade mRS 0–2 efter 3 månader).

Således talar fynden mot att sätta in ASA omedelbart i samband med tPA-behandlingen¹⁹. Det är sannolikt bättre att vänta med ASA till 24 timmar efter trombolysbehandlingen så som aktuella riktlinjer redan rekommenderar.

FROM SINGING TO SPEAKING

- Det har under senare år flera gånger lyfts fram att musikerterapi kan vara ett sätt att träna språkfunktion efter stroke som lett till afasi eller dysfasi. Associate professor **Gottfried Schlaug**, Harvard Medical School, Boston, USA, höll ett mycket fint föredrag om hur man nu kan relatera träning till morfologiska förändringar på MR. Man gav behandling med Melodic Intonation Therapy (MIT) till en ung patient med svår afasi på grund av tidigare ischemisk stroke i vänster hemisfär.

Talet hos patienten förbättrades påtagligt med denna behandling. Det som var speciellt intressant var att man kunde relatera detta till fMRI-förändringar i den högra frontalloben samtidigt som man kunde påvisa ökad volym i vitsubstansbanor i den högra hemisfären med hjälp av MR med DTI-teknik (diffusion tensor imaging).

Den bana som tycktes utvecklas mest var fasciculus arcuatus. Det var mycket fascinerande att få se exempel på hur en patient med kronisk, stationär hjärnskada kunde förbättras kliniskt med MIT-behandling efter stroke och där man

samtidigt kunde påvisa morfologiska korrelerat till denna förbättring. Denna fallpresentation är nu publicerad²⁰.

EUROPEAN STROKE ORGANISATION

Den europeiska strokeorganisationen ESO är en aktiv organisation med många uppgifter. Huvudmålsättningen är att förbättra och optimera handläggningen av stroke i Europa genom att tillhandahålla medicinsk utbildning till professionen respektive till lekmän i Europa. I linje med detta genomförs varje år bland annat en ESO Summer School.

Under en vecka undervisar stroke-specialister från Europa om framförallt kliniska aspekter på strokesjukvård. Målgruppen är unga läkare från Europa med specialintresse för cerebrovaskulära sjukdomar. Ur svensk synvinkel kan läkare på ST-nivå med framtida arbete som är tänkt att innefatta stroke-sjukvård vara lämpliga för denna kurs. 2012 genomfördes kursen i Debrecen i Ungern och en ny kurs kommer att hållas 2013.

Håll utkik efter kursen på ESO:s hemsida: <http://www.eso-stroke.org/>. ESO arbetar också med att stödja framtagande av riktlinjer för omhändertagande vid stroke. De senaste europeiska riktlinjerna för ischemisk stroke från 2008 med uppdatering från 2009 finns tillgängliga på ESO:s hemsida.

Nya riktlinjer kommer att utarbetas framöver, bland annat är riktlinjer för handläggning vid intracerebral blödning under bearbetning. Till ny president i ESO utsågs professor Michael Brainin, Departments für Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin, Donau-Universität Krems, Österrike. Från 2015 kommer också ESO att ha huvudansvaret för de europeiska strokekonferenserna.

SAMMANFATTNING

Den tjugoförsta europeiska strokekonferensen i Lissabon innehöll många intressanta nyheter kring stroke och även många diskussioner om hur olika forskningsresultat skall tolkas och inte minst omsättas i klinisk praxis. Det är mycket glädjande att de europeiska strokekonferenserna fortsätter att hålla en mycket hög standard med viktigt innehåll.

Nästa års konferens blir i London den 28–31 maj. Räkna med att nya vik-

tiga rön kring stroke då kommer att presenteras. Följ gärna konferensens hemsida på www.eurostroke.eu/lo_esc_2013.html för fortlöpande uppdatering kring konferensen i London.



ARNE LINDGREN
professor, överläkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

REFERENSER

1. Perk J et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
2. Webb AJS et al. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; 42:2860-2865.
3. Rothwell PM et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480.
4. Folsom AR et al. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Ann Neurol* 2012;71:552-559.
5. Rostrup E et al. The spatial distribution of age-related white matter changes as a function of vascular risk factors - results from the LADIS study. *Neuroimage* 2012;60:1597-1607.
6. Moretti R et al. Gait and equilibrium in subcortical vascular dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:263-507.
7. Baezner H et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-942.
8. Sandercock P et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (The third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
9. Wardlaw JM et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.

10. Lees KR et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.

11. Viswanathan A et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:206-209.

12. Morgenstern LB et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41:2108-2129.

13. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage - Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.

14. Dierksen GA et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545-548.

15. Auriel E et al. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:343-350.

16. Ederle J et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.

17. Wodarg et al. Influence of stent design and use of protection devices on outcome of carotid artery stenting - Results from the Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC). Abstrakt presenterat i Lissabon.

18. Huisman MV et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838-847.

19. Zinkstok SM et al. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-737.

20. Zipse L et al. When right is all that is left: plasticity of right-hemisphere tracts in a young aphasic patient. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1252:237-245.