

# Risiko for hjerneslag ved carotisstenose – hvilken betydning har plakkmorfologi?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Aterosklerotiske plakk med stor, lipidrik kjerne og tynn, fibrøs kapsel er mer ustabile og forårsaker oftere kliniske hendelser enn andre plakktyper. Hensikten med denne artikkelen er å vise hvordan ultralydundersøkelse kan brukes til å vurdere morfologiske, kvalitative trekk ved stenose i carotis og til å predikere risiko for hjerneslag.

**Materiale og metode.** Gjennomgang av litteratur og resultater fra egne studier ble benyttet.

**Resultater.** Klassifikasjon av plakkmorfologi er basert på ekkogenisitet, definert som refleksjon av det utsendte ultralydsignalet. Lavekkogene plakk reflekterer lite ultralyd, mens høyekkgogene reflekterer mye. Reproduserbarhet og validitet av morfologisk klassifikasjon av plakk er god. Lavekkogene plakk har stor, lipidrik kjerne, mens høyekkgogene har høyt innhold av bindevev og/eller kalk. Flere studier har vist at lav plakkekkogenisitet er en signifikant og sterk risikofaktor for hjerneslag, uavhengig av stenosegrad.

**Fortolkning.** Pasienter med lavekkogene stenotiske plakk har høyere risiko for hjerneslag enn andre pasienter med samme stenosegrad. Klassifisering av plakkmorfologi med ultralyddopplertechnik lar seg gjøre på en reproduserbar og valid måte og kan være et verdifullt supplement når risiko skal vurderes hos den enkelte pasient.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se også side 767

## Ellisiv Bøgeberg Mathiesen

*ellisiv.mathiesen@ism.uit.no*  
 Institutt for samfunnsmedisin  
 Universitetet i Tromsø  
 9037 Tromsø  
 og  
 Nevrologisk avdeling  
 Universitetssykehuset Nord-Norge

Carotisstenose forårsaket av aterosklerotisk plakk med opphopning av lipider, bindevev og kalk i blodårevæggen er en viktig årsak til hjerneslag og død. To store randomiserte multisentertundersøkelser har vist positiv effekt av kirurgisk behandling av høygradige, men ikke lavgradige carotisstenoser, og har dermed vist at stenosegrad er en vesentlig risikofaktor for hjerneslag (1, 2). Det er imidlertid velkjent at noen høygradige stenoser er stabile og aldri forårsaker symptomer, mens andre utvikler seg raskt og fører til TIA, hjerneslag og/eller død. Fra studier av koronar hjertesykdom vet man at plakk med høyt innhold av lipider og med tynn fibrøs kapsel er spesielt utsatt for å rumpere og dermed forårsake kliniske hendelser (3). Både patologisk-anatomiske studier og ultralydbaserte undersøkelser har vist at plakkmorfologi i carotis er assosiert med kliniske hendelser (4). Ultralydundersøkelse er en vellykket ikke-invasiv metode for å undersøke plakkmorfologi in vivo.

Målet for denne artikkelen er å gi en oversikt over morfologiske trekk ved carotisstenose som lar seg bedømme ved ultralydundersøkelse og som er forbundet med økt risiko for hjerneslag. Mulige implikasjoner for behandling vil også kort bli diskutert.

## Materiale og metode

Artikkelen baserer seg dels på egne studier, dels på gjennomgang av litteratur ved søk i databasene Medline og Embase frem til 1.6. 2002 (søkeord carotid, ultrasonography, stenosis, plaque, morphology og echogenicity i ulike kombinasjoner), samt gjennomgang av referanselister i utvalgte artikler.

## Ultralyddiagnostikk av plakkmorfologi

Med moderne ultralyddiagnostikk er bedømmelse av så vel karlumen som karveggen mulig. Dupleksapparater kombinerer hastighetsmålinger (doppler) og bildefremstilling. Ultralydbølger sendes inn i vevet fra en transduser som består av en kombinert sender- og mottakerdel. En del av de utsendte ultralydbølgene vil bli absorbert, en del reflek-



## Fakta

- Ultralydundersøkelse er velegnet til å bedømme morfologiske trekk ved aterosklerotiske plakk i carotisarteriene in vivo
- Plakk som reflekterer lite ultralyd kalles lavekkogene, mens plakk som reflekterer mye ultralyd kalles høyekkgogene
- Lavekkogene plakk har høyt lipidinnhold, mens høyekkgogene plakk har forholdsvis høyere innhold av tett, fibrøst bindevev og ev. kalk
- Personer med carotisstenose forårsaket av lavekkogene plakk har høyere risiko for hjerneslag enn personer med høyekkgogene plakk, uavhengig av stenosegrad og andre risikofaktorer

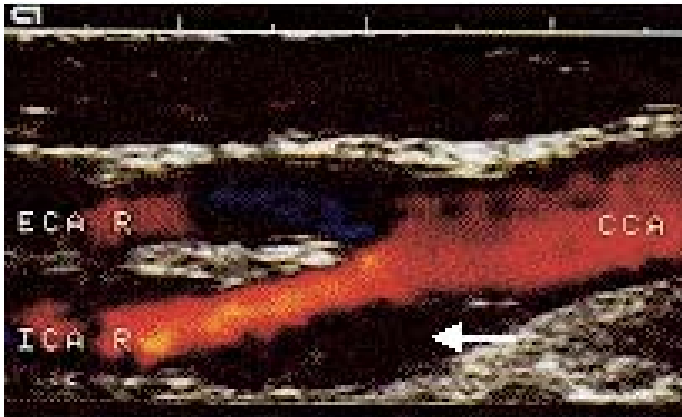
teres tilbake og mottas av transduseren. Den reflekterte ultralyden – ekkoet – konverteres via en datamaskin til elektriske signaler som prosesseres til et todimensjonalt gråtoneskalabilde. Mengden reflektert energi er avhengig av forskjellen i akustisk impedans mellom ulike vevstyper. Akustisk impedans defineres som produktet av vevstetthet og lydshastigheten. Jo høyere forskjellen i tetthet er mellom ulike vevstyper, jo mer energi vil bli reflektert og desto lysere eller hvitere blir signalet på et gråtoneskalabilde.

Blodceller i bevegelse gir svært lite ekko, og et sirkulert karlumen ser svart ut på ultralydbildet. Blod brukes derfor som referansestruktur for å definere lavekkogenisitet, mens media-adventitia-overgangen er en høyekkgogen sone og brukes som referanse for å definere høyekkgogenisitet (5).

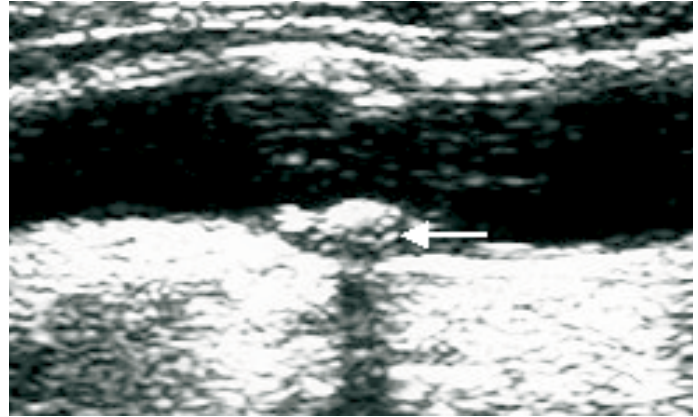
I forskning brukes måling av intima-media-tykkelse, plakkkforekomst og plakktykkelse som markører på koronar aterosklerose og som surrogate endepunkter for kliniske hendelser (6). Det er positiv korrelasjon mellom intima-media-tykkelse og plakkkforekomst i carotis og koronar aterosklerose. Ultralydundersøkelse av stenosegrad og plakkmorfologi ved carotisstenose brukes både i studiesammenheng og i klinisk sammenheng.

## Klassifikasjon av plakkekkogenisitet

Forskjellige måter å klassifisere plakkekkogenisitet på er i bruk, og begrepsbruken er til dels forvirrende. Mange klassifiserer



**Figur 1** Lavekkogent plakk. Kombinert gråtoneskalabilde og farge-doppler av lavekkogent plakk (pil) i overgangen bifurkaturen/proximale carotis interna. CCA = a. carotis communis, ICA = a. carotis interna, ECA = a. carotis externa



**Figur 2** Høyekogent plakk. Gråtoneskalabilde av plakk (pil) med blandet ekkogenisitet, hovedsakelig høyekogent

plakkekogenisitet i fire kategorier (i engelsk litteratur kalt echolucent, predominantly echolucent, predominantly echogenic og echogenic) (5, 7–9), hvor kategori 1 er plakk med ren lavekkogen struktur (fig 1) og kategori 4 er plakk med høyekogent struktur (fig 2). Noen bruker tre kategorier og andre benevnelser (10–12). Andre klassifiserer plakk som heterogene eller homogene, hvor heterogen brukes for å beskrive plakk av blandet ekkogenisitet med varierende innhold av lavekkogene soner, mens begrepet homogen beskriver plakk med middels eller høy plakkekogenisitet (13, 14). Imidlertid kan begrepet homogent også brukes for å beskrive et plakk med jevn ekkostuktur, dvs. at et homogent plakk kan være både lavekkogent og høyekogent (5, 10).

#### Validering av plakk morfologi

Validering av ultralydundersøkelse av plakk er blitt gjort i flere studier (7, 12, 13, 15, 16). Wolverson og medarbeidere beskrev i 1983 at plakk med stor, lipidrik kjerne var lavekkogene, mens områder med fibrose og kalk gav mye ekko (15), og de samme funnene er senere bekreftet av andre.

Forekomst av blødning i plakk er omdiskutert, dette gjelder så vel hyppighet som størrelse og klinisk relevans (4). I noen studier var blødning i symptomatiske plakk hyppig og kunne sees som lavekkogene soner (7, 13). Imidlertid har kvantitative studier av plakkinnhold vist at blødning vanligvis ikke utgjør mer enn 1–2% av totalt plakkvolum, noe som gjør det mindre sannsynlig at blødninger kan oppdages på en reliabel måte ved ultralydundersøkelse (16). Flere senere studier har ikke vist sikker korrelasjon mellom blødning i plakk og kliniske symptomer.

Ferske, uorganiserte tromber er lavekkogene strukturer som kan være vanskelige å skille fra lipidrike plakk. De mangler imidlertid fibrøs kapsel. Fargedoppler brukes til å skille et lavekkogent plakk eller en trombe fra karlumen.

#### Reproduserbarhet av plakkekogenisitetsundersøkelser

Reproduserbarheten av plakkekogenisitetsmålinger er akseptabel (5, 8, 9, 11). Reproduserbarhet av gjentatte målinger av kategoriske variabler vurderes ofte ved bruk av kappa-statistikk. Kappa uttrykker grad av enighet utover det man kan forvente ved tilfeldighet, og kan ha verdier mellom –1 (komplett uenighet) og +1 (komplett enighet). 0–0,40 kategoriseres ofte som lett eller liten grad av enighet, mens verdier over 0,40 er bra eller akseptabelt og verdier over 0,75–0,80 er utmerket eller nærmest perfekt. I de fleste studier er kappa-verdiene mellom 0,40 og 0,80.

#### Risikofaktorer for plakkekogenisitet

Det er viktig å undersøke hvilke risikofaktorer som er assosiert med plakkekogenisitet for om mulig å finne faktorer som lar seg påvirke i mer gunstig retning. Det er forholdsvis lite som er publisert om risikofaktorer for plakkekogenisitet.

Lavekkogene plakk er vanligere hos menn enn hos kvinner (10, 17). Lavt HDL-kolesterolnivå og høyt blodtrykk var i en studie assosiert med lav plakkekogenisitet (18). I en annen studie var lavekkogene plakk assosiert med økt nivå av triglyserider (19).

#### Ulcerasjon

Ulcerasjon av plakkoverflaten antas å være av viktig patogenetisk betydning fordi trombogene vevsstrukturer dermed eksponeres for blodstrømmen med trombose og emboli som resultat. I European Carotid Surgery Trial (ECST) var carotisstenoser med irregulær overflate, bedømt ved angiografi, forbundet med økt risiko for hjerneslag (20). Ved angiografi sees ulcerasjon som et kontrastfylt krater eller innbuking i plakkoverflaten. Ved ultralyd kan ulcerasjon fremstå som en irregulær overflate eller et tydelig brudd i plakkoverflaten. Korrelasjonen mellom histologisk bedømt ulcerasjon og ulce-

rasjon bedømt ved ultralyd eller angiografi er imidlertid lav, og det finnes ingen standardisert måte å bedømme ulcerasjon på, verken ved ultralydundersøkelse, angiografi eller patologiske undersøkelser (4). Evnen til å oppdage ulcerasjon både ved ultralyd og ved angiografi er avhengig av stenosegrad og er lav ved høygradige stenoser.

#### Klinisk relevans av plakkekogenisitet

##### Plakkekogenisitet som risikofaktor for hjerneslag

I 1985 rapporterte Johnson og medarbeidere at personer med carotisstenose forårsaket av lavekkogene plakk hadde høyere risiko for å få hjerneslag enn personer med høyekogene plakk (21).

Flere senere rapporter har bekreftet disse funnene, de fleste tverrsnittstudier med selekterte pasientgrupper (8), men også longitudinelle kliniske undersøkelser (14, 22).

Populasjonsbaserte studier er velegnet til å undersøke den naturlige sykdomsutvikling relatert til plakk morfologi. To slike studier foreligger.

I Tromsø-undersøkelsen ble risiko for cerebrovaskulære episoder (definert som hjerneslag, TIA eller amaurosis fugax) undersøkt prospektivt hos 223 personer med stenose  $\geq 35\%$  og 215 kontrollpersoner uten stenose. Etter tre år hadde 30% av dem med lavekkogene plakk hatt en eller flere episoder, mot 9,5% med høyekogene plakk og 3% av kontrollpersonene (9).

Den relative risikoen for cerebrovaskulære hendelser hos personer med lavekkogene plakk var 4,43 (95% konfidensintervall (KI) 1,11–17,67, justert for stenosegrad, alder og kjønn), og det var en signifikant lineær trend for høyere risiko jo mer lavekkogene plakene var. I Cardiovascular Health Study ble en kohort på 4 886 personer  $\geq 65$  år fulgt i tre år. Den justerte relative risikoen for ipsilateralt hjerneslag for lavekkogene plakk var 2,78 (95% KI 1,36–5,69) sammenliknet med høyekogene plakk (11).

### Datamaskinbasert klassifikasjon av plakkekogenisitet

Flere laboratorier har tatt i bruk kvantitative analyser av plakkekogenisitet basert på digitaliserte gråtoneskalabilder. Dette innebærer mer objektiv karakteristik av plakk og burde kunne fjerne noe av unøyaktigheten som er knyttet til subjektiv bedømmelse av plakkekogenisitet. Grønholdt og medarbeidere brukte dataanalyse av plakkekogenisitet i en prospektiv studie av 135 symptomatiske pasienter, og fant at aldersjustert relativ risiko for fremtidig iskemisk hjerneslag ved lavekkogene plakk var 3,1 (95% KI 1,3–7,3) (23).

### Konsekvenser for behandling

Så langt finnes det ingen studier som har vist at én bestemt behandlingsform er å foretrekke ved lavekkogene plakk. Behandling med pravastatin i tre måneder før endarterektomi hos symptomatiske pasienter medførte redusert lipidinnhold, redusert inflammasjon og økt innhold av kollagen i plakkene (24). En fersk studie har gitt holdepunkter for at lavekkogene plakk kan endres til å bli mer høyekkgene ved medikamentell behandling med kollagensyntesemodulator (25). Endarterektomi er et aktuelt alternativ, spesielt ettersom endarterektomi ser ut til å ha størst nytteverdi nettopp hos dem som har høyest risiko for kliniske hendelser.

I dag er vurdering av stenosegrad ved hjelp av dopplerhastighetsmålinger rutine ved norske ultralydlaboratorier, mens vurdering av plakkmorfologi ikke er i rutinemessig bruk. Nødvendig apparatur (dupleks-apparater) som muliggjør bedømmelse av plakkkstrukturen er imidlertid tilgjengelig ved de fleste laboratorier. Ultralydundersøkelse av plakkmorfologi vil kunne være et verdifullt supplement når risiko skal vurderes hos den enkelte pasient.

### Konklusjon

Morfologisk bedømmelse av carotisstenose ved hjelp av ultralydundersøkelse lar seg gjøre på en reproducerbar og valid måte. Lavekkogene plakk har relativt høyt innhold av lipider og tynn, fibrøs kapsel. Pasienter med lavekkogene stenotiske plakk i carotis har høyere risiko for hjerneslag enn andre pasienter med samme stenosegrad. Disse pasientene bør derfor følges godt opp med forebyggende behandling og sanering av risikofaktorer.

### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
4. Grønholdt M-LM. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2–13.

5. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø Study. *Stroke* 1997; 28: 2201–7.
7. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: Comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676–81.
8. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, James K, Labropoulos N, Belcaro G et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80: 1274–7.
9. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromsø Study. *Circulation* 2001; 103: 2171–5.
10. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition – relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 23–30.
11. Polak JF, Shemanski L, O'Leary D, Lefkowitz DS, Price TR, Savage PJ et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 1998; 208: 649–54.
15. Wolverson MK, Bashiti HM, Peterson GJ. Ultrasonic tissue characterization of atheromatous plaques using a high resolution real time scanner. *Ultrasound Med Biol* 1983; 9: 599–609.
18. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Low high-density lipoprotein is associated with echolucent, soft carotid artery plaques. The Tromsø Study. *Stroke* 2001; 32: 1960–5.