

Transitorisk iskemisk anfall

Sammendrag

Bakgrunn. Ved et transitorisk iskemisk anfall (TIA) går de nevrologiske symptomene raskt tilbake. Diffusjonsvektet MR og nye kliniske studier har gitt en betydelig bedre forståelse av TIA, både patofysiologisk og klinisk. Formålet med denne oversiktsartikkelen er å gi en oppdatert oversikt over patofysiologi, symptomer, diagnostikk og behandling ved TIA.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på egne kliniske erfaringer, europeiske terapiretningslinjer for akutt cerebrovaskulær sykdom, og medisinsk litteratur identifisert ved søk i Medline.

Resultater og fortolkning. TIA er et varsel om en truende cerebrovaskulær katastrofe. Rundt 10–13 % av alle pasienter med TIA vil få hjerneslag i løpet av de første månedene, hvorav halvparten de første dagene. En mer aktiv holdning til diagnostikk og behandling av slike anfall vil kunne forhindre mange tilfeller av cerebrovaskulær sykdom og død. Pasienter med TIA bør henvises som øyeblikkelig hjelp til slagenhet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 854

Christian Lund

christian.lund@rikshospitalet.no

Arve Dahl

David Russell

Cerebrovaskulær seksjon

Nevrologisk avdeling

Rikshospitalet–Radiumhospitalet

0027 Oslo

Et transitorisk iskemisk anfall (TIA) er det kliniske uttrykk for en akutt, men (antatt) forbigående sirkulasjonsforstyrrelse i hjernen. Anslagsvis 15–26 % av dem som rammes av hjerneinfarkt har hatt TIA på forhånd (1–3), og dette svarer til 2 000–3 400 tilfeller av slike anfall årlig. Et enda større antall TIA som ikke etterfølges av hjerneinfarkt, vil komme i tillegg.

Mange leger, både i primær- og spesialisthelsetjenesten, oppfatter nok fortsatt et TIA som en «godartet hendelse» med dertil lite preg av hast. En slik oppfatning står imidlertid i sterk kontrast til nyere undersøkelser som viser at 10–13 % av pasienter med TIA vil få hjerneslag innen tre til seks måneder, hvorav nær halvparten de første dagene (4, 5). Formålet med denne oversiktsartikkelen er å gi en oppdatert oversikt over patofysiologi, symptomer, diagnostikk og behandling ved TIA.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på egne kliniske erfaringer, europeiske terapiretningslinjer for akutt cerebrovaskulær sykdom, og medisinsk litteratur identifisert ved søk i Medline.

Patofysiologi

TIA er tradisjonelt definert som en klinisk hendelse med iskemisk betingede fokalnevrologiske utfall som oppstår brått, men som går helt tilbake innen 24 timer. Et TIA skal per definisjon ikke etterlate noen «spor». Dette i motsetning til et hjerneinfarkt, som alltid etterlater ett eller flere iskemisk skadede områder i hjernen, samt (nesten) alltid permanente nevrologiske utfall.

MR-studier

En stadig utvidet bruk av diffusjonsvektet MR har imidlertid vist at grensen mellom TIA og hjerneinfarkt patofysiologisk sett er flytende (6). Kidwell og medarbeidere fant, ved cerebral diffusjonsvektet MR undersøkelse utført i gjennomsnitt 17 timer etter debut av TIA, at 48 % av pasientene hadde en eller flere nye fokale lesjoner i hjernen (7). Det var høyest frekvens av lesjoner i de til-

fellene der TIA hadde vart i over en time, og der pasienten hadde hatt pareser eller dysfasi. De aller fleste iskemiske lesjoner påvist ved diffusjonsvektet MR samsvarer med et infarkt område (8). Også etter invasive kardiokardiovaskulære prosedyrer som hjertekateterisering finner man relativt ofte cerebrale lesjoner ved diffusjonsvektet MR, uansett om pasienten rapporterer TIA-symptomer eller ikke (9).

Diffusjonsvektet MR sannsynliggjør at de aller fleste TIA skyldes embolisme fordi de cerebrale lesjonene er små og velavgrensede (fig 1), og i mange tilfeller multifokale. MR kan også gi informasjon om etiologien ved det enkelte TIA. Dersom man ser akutte lesjoner i begge hemisfærer, eller i både det fremre (carotis) og det bakre (vertebrobasilaris) cerebrale kretsløp, er det meget sannsynlig at TIA skyldes kardioembolisme eller embolisme fra aortabuena. Emboluser fra et arteriosklerotisk plakk i a. carotis (arterie-til-arterie-embolisme) vil gi en eller flere lesjoner i samsidig hemisfære.

Årsaksforhold

TIA har den samme patofysiologien, og er begrunnet i de samme bakenforliggende risikofaktorer, som annen iskemisk cerebrovaskulær sykdom. Høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus, hyperlipidemi og røyking fremmer utviklingen av arteriosklerose. Atrieflimmer og annen hjertesykdom har høyere prevalens med økende alder. De aller fleste TIA skyldes at emboluser fra ekstrakraniale «donorfokus» sendes inn i hjernen og forårsaker en (forbigående) okklusjon av en større eller mindre cerebral arterie. Transkraniell ultralydundersøkelse like etter TIA kan vise cerebrale mikroembolier som uttrykk for vedvarende subklinisk cerebral embolisme (10).

Både etiologisk og behandlingsmessig er det viktig å skille mellom arterie-til-arterie-embolisme og kardioembolisme. En arterie-



Hovedbudskap

- Et transitorisk iskemisk anfall (TIA) er et varsel om et truende cerebrovaskulær katastrofe
- TIA-pasienter bør henvises som øyeblikkelig hjelp til slagenhet
- Rask og riktig behandling forebygger hjerneslag og annen vaskulær sykdom

til-arterie-embolisme kan stamme fra et arteriosklerotisk plakk i aortabuen eller fra et plakk i en precerebral eller cerebral arterie. Det er sammenheng mellom graden av arteriosklerose i aortabuen og sannsynligheten for iskemisk hjerneskade (11). For a. carotis spiller både graden av arteriosklerotiske forandringer samt selve plakk morfologien en viktig rolle når det gjelder risikoen for cerebral iskemisk skade (12). I de fleste tilfeller av arterie-til-arterie-embolisme dannes emboluser etter spontanruptur av plakk.

Ved kardioembolisme dannes emboluser i selve hjertet, eventuelt kan emboluser oppstå på venøs side og krysse til venstre hjertehalvdel via en defekt i hjertesepetum. Atrieflimmer gir betydelig økt risiko for cerebral embolisk skade, og pasienter med mekanisk hjerteventil har en årlig risiko på 1–4 % for hjerneinfarkt og TIA til tross for antikoagulasjonsbehandling.

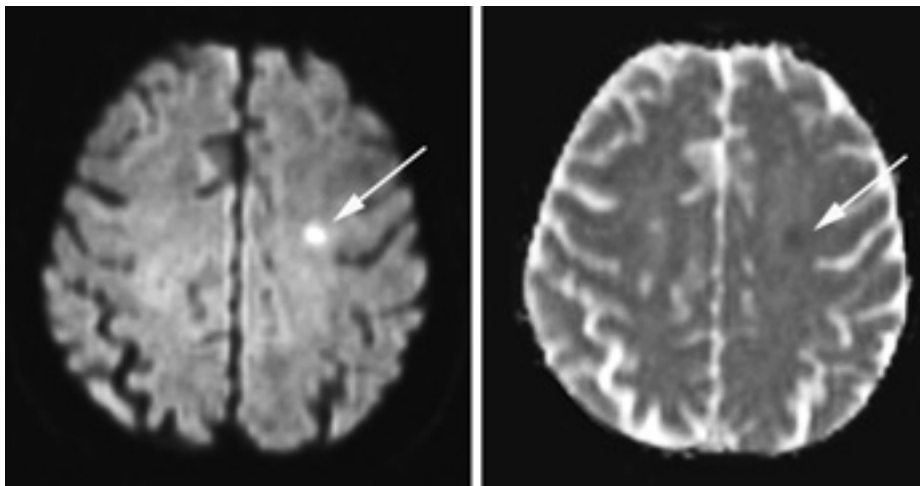
TIA kan også være hemodynamisk betinget. Hvis det foreligger en eller flere høygradige stenoser i en (pre)cerebral arterie, kan det regionale arteriestrykket bli så lavt at det oppstår lokal iskemi med nevronal funksjonssvikt, og dermed TIA-symptomer (13). Hemodynamiske TIA ses særlig hvis pasienten har dårlig cerebral kollateralsirkulasjon. Hvis diffusjonsvektet MR etter et TIA viser konfluerende iskemiske lesjoner eller ødem lokalisert til et av hjernens «vannskilleområder», det vil si i en grensesone mellom de store cerebrale arteriers forsyningsområder, er den sannsynlige etiologien cerebral hypoperfusjon grunnet lavt arteriestrykk, eller kombinasjonen hypoperfusjon og embolisme (14).

Et varsel

Et TIA er uttrykk for en ustabil cerebral sirkulasjon. Johnston og medarbeidere fant at 10,5 % av innlagte TIA-pasienter fikk hjerneslag innen 90 dager, hvorav halvparten de første to døgn (4). Daffertshofer og medarbeidere viste i en prospektiv tysk multisen-terundersøkelse at 8 % av de innlagte TIA-pasientene fikk hjerneslag under sykehusoppholdet, og ytterligere 5 % det første halve året (5). 5 % av alle TIA-pasientene var døde innen seks måneder. Rothwell & Warlow analyserte data fra to populasjonsbaserte og to randomiserte cerebrovaskulære studier, og fant at 15–26 % av hjerneinfarktpasientene hadde opplevd ett eller flere TIA før selve hjerneinfarkt (3). Tidsmessig var det en betydelig nærhet mellom hendelsene, idet 9 % hadde TIA dagen før, 17 % samme dag og 43 % samme uke som hjerneinfarkt. Patofysiologisk sett kan man anta at et rumpert plakk vil ha en meget trombogen overflate i dagene etter rupturen, hvilket kan forklare den høye risikoen for embolisk hjerneinfarkt like etter et TIA.

Symptomer

Et TIA debuterer i løpet av sekunder til minutter med nye nevrologiske symptomer og



Figur 1 Pasient med kortvarig høyresidig motorisk TIA. Cerebral MR tatt dagen etter viser en fersk embolisk betinget iskemisk lesjon lokalisert oppad i venstre hemisfære (piler), til venstre som høy-signal ved den diffusjonsvektede sekvensen ($b = 1000$), til høyre som lavsignal ved «apparent diffusion coefficient» (ADC)-sekvensen. Foto Nevroradiologisk seksjon, Radiologisk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet

utfall som enten er hemisfæriske (carotiskretsløpet) eller fra bakre skallegrup (vertebrobasilariskretsløpet) (ramme 1). Ved et «retinal TIA» (amaurosis fugax) kommer embolus(er) inn til retina via a. ophthalmica og gir akutt ensidig synstap.

De aller fleste TIA er kortvarige. Den gjennomsnittlige TIA-pasienten vil klinisk bedømt være restituert innen 30 minutter (15). En rask normalisering av en ekstremtetsparese eller en taleforstyrrelse skyldes oftest spontan rekanalisering av en okkludert cerebral arterie. Ved hjelp av transkraniell ultralyd er det mulig å følge en rekanaliseringsspross fra minutt til minutt. Jo tidligere og mer fullstendig rekanalisering ved akutt cerebral iskemi, desto bedre klinisk prognose (16).

Repeterte embolier fra en arteriosklerotisk a. carotis vil kunne gi gjentatte TIA fra samsidig hemisfære eller øye. Emboluser fra en intrakraniell stenose kan gi meget stereotyp utformede TIA. Gjentatte hemodynamiske TIA vil også ha lik klinisk utforming. Ved symptomer fra flere cerebrale karområder er det derimot sannsynlig at embolikilden finnes proksimalt, det vil si i hjertet eller aortabuen.

Det er mange differensialdiagnoser ved TIA, de viktigste er vist i ramme 2. Sykehistorien, klinisk og nevradiologisk undersøkelse, blodprøver, ultralydundersøkelse, EKG og eventuelt EEG, vil som regel ganske greit kunne skille disse tilstandene (17).

Diagnostikk og behandling

Et TIA bør håndteres som en øyeblikkelig hjelp-situasjon og føre til direkte henvisning til sykehusets slagenhet (18, 19). Den initiale kliniske undersøkelsen i sykehuset må vektlegge nevrologisk og kardiiovaskulær status. Eventuell hypoksi, hypertermi, hypotermi eller hyperglykemi må korrigeres. Det er nyttig å anvende en «slagskår», som Natio-

nal Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (20), for å fange opp endringer i nevrologisk status over et kort tidsrom. CT- eller MR-undersøkelse av hjernen vil skille mellom cerebral iskemi og intrakraniell blødning, og spesialsjekker kan gi informasjon om cerebral karanatomi, utbredelsen av iskemi samt om regionale perfusjonsforhold. Ultralydundersøkelse av precerebrale halskar vil avdekke eventuelle stenoser og okklusjoner, og vise grad og type av arteriosklerose i hjer-rens tilførende arterier. Transkraniell ultralyd er velegnet til raskt å vurdere intrakranielle sirkulasjonsforhold. EKG dokumenterer eventuell atrieflimmer, og i kombinasjon med biokjemiske markører også akutt myokardskade. Ekkokardiografi bør utføres hos alle yngre TIA-pasienter, og ellers i de tilfeller der det er mistanke om kardial embolikilde.

Ved TIA skal sekundærprofylakse settes i gang parallelt med den medisinske utredningen. Ved antatt arterie-til-arterie-embolisme gis acetylsalisylsyre eller clopidogrel monoterapi (21), eller som en følge av ESPRIT-studien kanskje helst kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol (22). Hvis TIA-pasienten har arteriosklerotisk karsykdom, bør man, uansett lipidverdier, forskrive statin (23). Ved kardioembolisk TIA skal man som hovedregel starte antikoagulasjonsbehandling (24). Det er uavklart om man bør gi antihypertensiver i den akutte fasen ved TIA, men det må uansett lages en plan for sekundærprofylaktisk blodtrykkkontroll. TIA-pasienten bør motiveres for eventuell omlegging av kostholdet, samt røykestopp.

Ved TIA med sannsynlig årsak i arterie-til-arterie-embolisme fra en $\geq 60\%$ diameterstenose i samsidig a. carotis skal pasienten henvises til endarterektomi, såfremt det ikke er betydelige kontraindikasjoner mot kirurgi (25). Høyst trolig vil tidlig carotiskirurgi, det vil si kirurgi utført mindre enn to uker etter

Ramme 1**Symptomer ved transitorisk iskemisk anfall (TIA)**

- Hemiparese
- Facialparese
- Hemisensorisk forstyrrelse
- Hemianopsi
- Dysfasi
- Dysartri
- Diplopi
- Vertigo
- Ataksi
- Bevissthetsendring (sjeldent)
- Amaurosis fugax

Ramme 2**Viktigste differensialdiagnoser ved transitorisk iskemisk anfall (TIA)**

- Synkope (kardial eller ortostatisk)
- Migreneaura
- Fokalt epileptisk anfall
- Perifer nevropati (parestesier)
- Intoksikasjon
- Transitorisk global amnesi
- Intrakranial blødning
- Angstanfall

TIA, ha best nytteeffekt (26). Endovaskulær stentbehandling av symptomgivende ekstracerebrale intrakraniale stenoser vil sannsynligvis i økende grad bli tatt i bruk som profylaktisk behandlingssoppsjon etter TIA.

Mange TIA-pasienter har generelisert arteriosklerose og økt risiko for iskemisk hjertesykdom. En god sekundærprofylakse vil følgelig ikke bare redusere risikoen for etterfølgende hjerneslag, men også for hjerteinfarkt og tidlig vaskulær død.

Diskusjon

Helsevesenets praktiske håndtering av TIA varierer nok betydelig mellom ulike regioner og sykehus, både i Norge og i den vestlige verden for øvrig. Det må være et entydig mål at pasienter med akutt cerebral iskemi, i henhold til europeiske anbefalinger, virkelig håndteres som øyeblikkelig hjelp-pasienter (19). Et viktig argument for å hospitalisere TIA pasienten er det at man kan gi trombolytisk eller annen rekanaliserende behandling umiddelbart ved et eventuelt hjerneinfarkt de første døgn etter TIA.

Den tradisjonelle TIA-definisjonen er utdatert. Den tidsmessige avgrensningen på 24

timer er vilkårlig; ved varighet av nevrologiske symptomer over en time vil kun et mindretall av pasientene bli helt restituert innen 24 timer (15). Dessuten vil spesielt ikke-motoriske nevrologiske symptomer og utfall kunne vedvare over timer og dager uten å bli erkjent. Det er vesentlig enklere å påvise en parese eller en motorisk taleforstyrrelse enn å avdekke kognitive og atferdsmessige endringer. Albers og medarbeidere har foreslått å endre definisjonen til: «Et TIA er en kortvarig hendelse, typisk under en time, med nevrologisk dysfunksjon forårsaket av retinal eller fokal cerebral iskemi, uten holdepunkt for infarktbetaget morfologisk skade» (27). Denne definisjonen skiller klarere mellom TIA og hjerneinfarkt, men krever i praksis meget god tilgang til MR-undersøkelser.

Et TIA er en potensiell anledning til å forhindre varig hjerneskade (28). Dette forutsetter imidlertid at pasienten selv, eller dennes omgivelser, umiddelbart tar kontakt med helsevesenet som igjen formidler pasienten direkte til en slagenhet. Dessverre er kunnskapen om TIA dårlig i befolkningen. I en telefonbasert intervjuundersøkelse i USA kunne bare 8,2% angi en korrekt definisjon av TIA, og kun 8,6% kjente til et typisk TIA-symptom (29). Selv om den intervjuede i det virkelige liv selv hadde opplevd og gjenkjent sitt eget TIA, hadde de fleste av disse også ventet med å kontakte helsevesenet (30). I Norge har nevrologisk avdeling ved Sykehuset Østfold, Fredrikstad, vist at gjentatt informasjon om hjerneslag på lokal-TV raskt endret befolkningens atferd ved akutt cerebral iskemi.

Tiden er den avgjørende faktoren ved akutt cerebral iskemi. Bedre kunnskap om og raskere handling ved TIA vil forhindre mange dødsfall, og ikke minst redusere antallet individer som må fullføre sine liv med slagsekvele.

Oppgitte interessekonflikter: Christian Lund har mottatt honorar eller reisetilskudd fra Boehringer Ingelheim, Sanofi Pharma Bristol-Meyers Squibb, og Nycomed Pharma. David Russell og Arve Dahl har mottatt honorar eller reisetilskudd fra Boehringer Ingelheim, Sanofi Pharma Bristol-Meyers Squibb, og Pfizer.

Litteratur

1. Brainin M, McShane LM, Steiner M et al. Silent brain infarcts and transient ischemic attacks. *Stroke* 1995; 26: 1348–52.
2. Petty GW, Brown RD jr., Whisnant JP et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513–6.
3. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. *Neurology* 2005; 64: 817–20.
4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901–6.
5. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A et al. Transient ischemic attacks are more than «mini-strokes». *Stroke* 2004; 35: 2453–8.
6. Gass A, Ay H, Szabo K et al. Diffusion-weighted MRI for the «small stuff»: the details of acute cerebral ischemia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 39–45.
7. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174–80.

8. Schaefer PW, Copen WA, Lev MH et al. Diffusion-weighted imaging in acute stroke. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 2006; 14: 141–68.
9. Lund C, Nes RB, Ugelstad TP et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J* 2005; 26: 1269–75.
10. Lund C, Rygh J, Stensrød B et al. Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 403–8.
11. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006; 114: 63–75.
12. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. *Circulation* 2001; 103: 2171–5.
13. Rønning OM. Akutte cerebrale symptomer hos eldre kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2528–9.
14. Caplan LR, Wong KS, Gao S et al. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 145–53.
15. Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology* 1988; 38: 674–7.
16. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H et al. Doppler ultrasound and clinical findings in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 462–5.
17. Rønning OM, Thomassen B. Når hjerneslagdiagnosen er feil. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1655–7.
18. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 323–31.
19. Toni D, Chamorro A, Kaste M et al for the EUSI executive committee and the EUSI writing committee. Acute treatment of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 2): 30–46.
20. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM et al. Modified national institutes of health stroke scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. *Stroke* 2002; 33: 1261–6.
21. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
22. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.
23. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
24. EAFT study group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–62.
25. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001081.
26. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Carotid endarterectomy trialists collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915–24.
27. Albers GW, Caplan LR, Easton JD et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–6.
28. Johnston SC. Transient ischemic attack: a dangerous harbinger and an opportunity to intervene. *Semin Neurol* 2005; 25: 362–70.
29. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology* 2003; 60: 1429–34.
30. Giles MF, Flossman E, Rothwell PM. Patient behavior immediately after transient ischemic attack according to clinical characteristics, perception of the event, and predicted risk of stroke. *Stroke* 2006; 37: 1254–60.

Manuskriptet ble mottatt 18.9. 2006 og godkjent 7.11. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.