

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Münte

**Diagnostische und prognostische Evaluation der
transitorischen ischämischen Attacke nach der
neuen gewebebasierten Definition**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von
Björn Ole Scheef
aus Lübeck
Lübeck 2017

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Mohamed Al-Khaled

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Boris Perras

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.10.2017

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Ursachen einer TIA	10
1.1.1 Makroangiopathien	10
1.1.2 Kardiale Embolien.....	13
1.1.3 Mikroangiopathien	15
1.1.4 Andere Ätiologie	16
1.1.5 Unklare Ätiologie.....	16
1.2 Hirninfarktrisiko bei TIA-Patienten.....	16
1.3 Ökonomische Bedeutung des Hirninfarkts	18
1.4 Kranielle Bildgebung	18
1.5 Gewebebasierte Definition der TIA	20
1.6 Zielsetzung.....	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3 Methodik.....	24
2.4 Statistische Methoden	25
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Gesamtkollektiv.....	27
Abbildung 8: Vorerkrankungen der TIA-Patienten	28
3.2 Duplexsonographie	29
3.2.1 Carotisstenosen.....	29
3.3 Elektrokardiographie (EKG und Langzeit-EKG)	32
3.3.1 Vorhofflimmern	33
3.3.1.1 Outcome.....	34
3.4 Transösophageale Echokardiographie.....	35
3.4.1 Befunde	37

3.5	Kranielle Bildgebung	37
3.6	Outcome.....	39
3.7	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	40
4	Diskussion	41
4.1	Symptomatische Carotisstenosen.....	41
4.2	Elektrokardiographie	43
4.3	Transösophageale Echokardiographie.....	45
4.4	Kranielle Bildgebung	46
4.5	Hirnfarkttrisiko	46
4.6	Mortalität	47
4.7	Studienstärken	47
4.8	Studienschwächen	47
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50
7	Anhang	60
8	Danksagung	69
9	Lebenslauf	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Circulus arteriosus Willisii.....	11
Abbildung 2: Duplexsonographiebefund der A. carotis communis mit einer systolischen Geschwindigkeit von 102cm/s	12
Abbildung 3: Hochgradige Stenose der A. carotis interna in der Duplexsonographie mit einem Stenoseindex (ACI/ACC) von >5.....	12
Abbildung 4: Infarktdemarkation im vorderen Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media rechts in einer cCT	19
Abbildung 5: Diffusionsstörung in den Stammganglien rechts in der DWI-Sequenz einer MRT	19
Abbildung 6: Flussdiagramm Studiendesign	24
Abbildung 7: TIA-Symptomatik.....	27
Abbildung 8: Vorerkrankungen der TIA-Patienten.....	28
Abbildung 9: Interhospitäre Diagnostik.....	29
Abbildung 10: Grad der symptomatischen ACI-Stenose nach NASCET.....	30
Abbildung 11: Dauer bis zur cCT	38
Abbildung 12: Dauer bis zur kraniellen MRT	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Hirnfarktrisiko bei TIA-Patienten.....	17
Tabelle 2:	Vor- und Nachteile der gewebebasierten gegenüber der zeitbasierten Definition.....	20
Tabelle 3:	Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne LZ-EKG.....	33
Tabelle 4:	Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Transösophageale Echokardiographie.....	36
Tabelle 5:	Pathologien in der TEE.....	37
Tabelle 6:	Erfasste Parameter des Studienkollektives.....	60
Tabelle 7:	Gesamtkollektiv.....	62
Tabelle 8:	Vergleich zwischen Patienten mit Carotisstenose und Patienten ohne Carotisstenose.....	63
Tabelle 9:	Vergleich zwischen Patienten mit symptomatischer Carotisstenose mit Patienten ohne symptomatische Carotisstenose.....	64
Tabelle 10:	Laborchemischer Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne symptomatische Carotisstenose.....	65
Tabelle 11:	Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vorhofflimmern.....	66
Tabelle 12:	Laborchemischer Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes.....	67
Tabelle 13:	Vergleich zwischen Patienten mit und ohne cMRT während des stationären Aufenthaltes.....	67

Abkürzungsverzeichnis

CCT	Kranielle Computertomographie
CMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
INR	International Normalized Ratio
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
sCS	Symptomatische Carotisstenose
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TEE	Transösophageale Echokardiographie
VFH	Vorhofflimmern

1 Einleitung

Die Transitorische ischämische Attacke (TIA) ist eine vorübergehende neurologische Durchblutungsstörung und wird nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation als eine plötzlich auftretende fokale neurologische Dysfunktion mit einer Dauer unter 24 Stunden aufgrund einer zerebralen Durchblutungsstörung bei vermuteter vaskulärer Genese definiert [68,103]. Sie ist ein häufig auftretendes neurovaskuläres Ereignis [58], das mit einem erhöhten Hirninfarktrisiko einhergeht [66]. Mit Entwicklung der zerebralen Bildgebung in der Medizin innerhalb der letzten Jahrzehnte kam es zu einer Änderung der Definition der TIA. Die bisherige klinische zeitbasierte Diagnose spielte im klinischen Alltag anhand der Fortschritte und Befunde der zerebralen Bildgebung eine untergeordnete Rolle. Aufgrund dessen erfolgte vor über 10 Jahren ein Vorschlag zur Anpassung der Diagnose anhand des täglichen klinischen Alltags weg von einer reinen zeitbasierten Definition (transitorische neurologische Symptomatik kürzer als 24 Stunden) hin zu einer gewebebasierten Definition. Demzufolge wird die TIA nun als „eine transitorische Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Augennetzhaut ohne Anhalt für einen akuten Infarkt verursacht wird“ definiert [27,106]. Die mögliche TIA-Symptomatik umfasst jedes neurologische Defizit. Eine Reformierung der klinisch seit 1967 verwendeten Definition zu der neuen gewebebasierten Definition wurde inzwischen bei der WHO beantragt.

Die Angaben zur Inzidenz sind unstet, wobei in der Regel Häufigkeiten zwischen 29-83 pro 100.000 Einwohnern angegeben werden [1,17,25,26]. Nach Schätzungen liegt alleine in den USA die Prävalenz einer TIA in der Gesamtbevölkerung bei 4,9 Millionen [51]. Dabei ist das Risiko für eine TIA v.a. bei älteren Menschen und dem Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren erhöht. Auch das Geschlecht und das Bildungsniveau beeinflussen das Risiko [51]. Das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung in den Industrienationen infolge des demographischen Wandels könnte zukünftig zu einer Steigerung der TIA-Inzidenz führen.

Problematisch für eine generelle Einschätzung der Inzidenz sind unterschiedliche TIA-Definitionen (z.B. Symptombdauer <1 h oder Symptombdauer <24h) in den

Studien seit dem Vorschlag, die Befunde der zerebralen Bildgebung in der Definition mit zu berücksichtigen. In Folge der Anwendung der gewebebasierten Definition wird erwartet, dass die Inzidenz um ca. ein Drittel sinken kann, woraufhin die Inzidenz der Schlaganfälle steigen wird [72]. Zusätzliche Problematiken bestehen bei den bisherigen Studien in kleinen Patientenkollektiven und dem mitunter nur gering ausgeprägtem Bewusstsein in der Bevölkerung für die Bedeutung dieser Erkrankung [100]. Es wird angenommen, dass nur knapp 50% der TIA-Patienten aufgrund ihrer Symptome einen Arzt aufsuchen [88]. Die Konsultation eines Arztes geschieht häufig mit einer gewissen Latenz. In einer Studie von S.C. Johnston et. al. wurde festgestellt, dass weniger als 65% der TIA-Patienten sich innerhalb von einem Tag nach der Attacke an einen Arzt wandten [51]. Ebenso ist der medizinische Handlungsablauf verbesserungswürdig: Nur wenige TIA-Patienten werden sofort von ihrem Hausarzt in ein Krankenhaus eingewiesen, wodurch wertvolle Zeit verloren geht, um einem drohenden Hirninfarkt vorzubeugen [38]. Verstärkend in der Unterschätzung der TIA wirkt zudem die reversible Symptomatik von teils kurzer Dauer. Die Symptombdauer liegt hierbei meistens unter einer Stunde [64]. Nichtsdestotrotz ist die TIA ein medizinischer Notfall, da das Risiko einen Hirninfarkt zu erleiden stark erhöht ist. Im Gegensatz zur TIA bedeutet dieser oft eine erhebliche Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Des Weiteren ist er eine der Hauptursachen in Industrieländern für lebenslange Behinderungen im Erwachsenenalter und eine der 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland [107]. Mit dem Fortschritt in der Hirninfarktmedizin wird das Ereignis TIA zunehmend als Warnsignal eines drohenden Hirninfarkts anerkannt und dementsprechend behandelt.

Um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten, wurden in dieser Studie potentielle Risikofaktoren untersucht, welche sich ohne großen Aufwand im klinischen Alltag erheben lassen, wesentliche Bestandteile der Anamnese oder der Basisdiagnostik sind und folglich die Möglichkeit einer zeitnahen Einschätzung des Patienten durch einen Arzt bieten.

1.1 Ursachen einer TIA

Entsprechend der TOAST (Trial of Org 10171 in Acute Stroke Treatment) – Klassifikation [1] können die Ursachen einer TIA in folgende Kategorien eingeteilt werden:

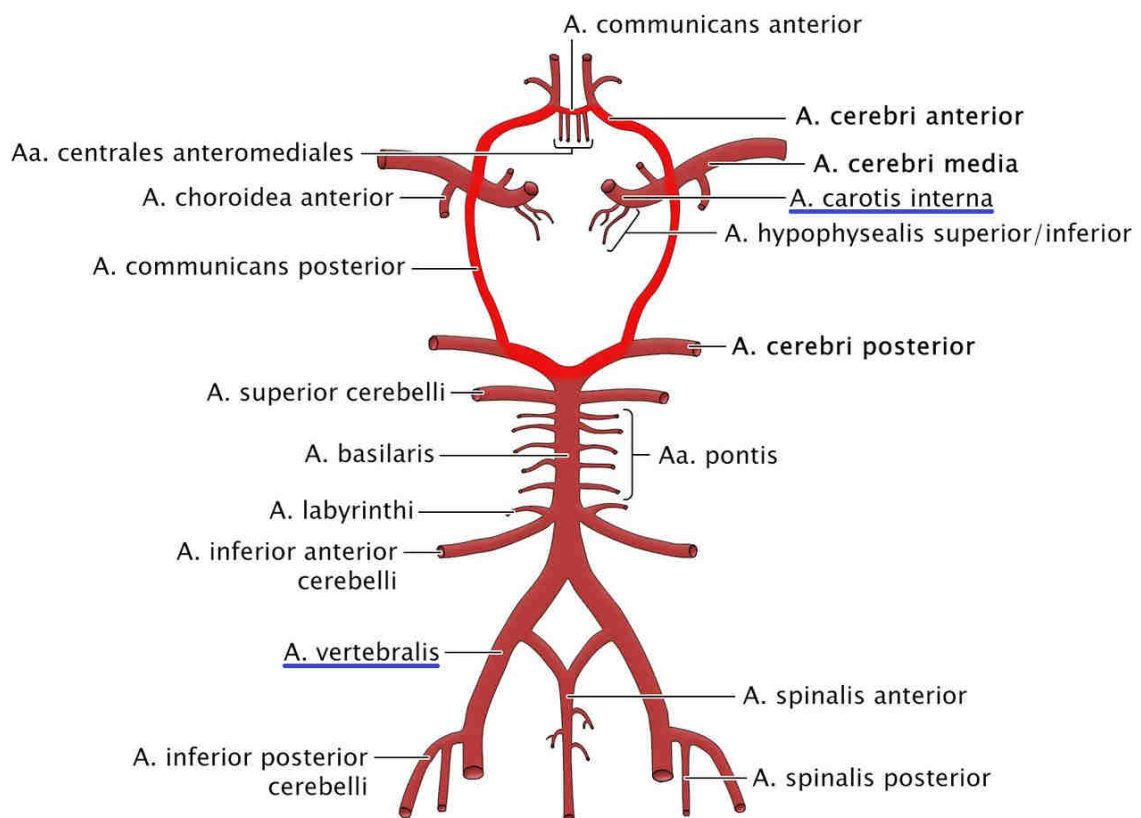
- Makroangiopathie
- Kardiale Embolie
- Mikroangiopathie
- Andere Ätiologie
- Unklare Ätiologie

Die Häufigkeitsverteilung variiert je nach Studiendesign und Patientenkollektiv. Als die häufigsten Ursachen gelten die Makroangiopathie, kardiale Embolien und die Mikroangiopathien. Andere Ätiologien oder unklare Ursachen treten weitaus seltener auf [78].

1.1.1 Makroangiopathien

Makroangiopathien der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sind für 15-20% aller zerebralen Ischämien verantwortlich [40]. Jeweils zwei Aa. Carotides internae und Aa. vertebrales bilden letztendlich den Circulus arteriosus cerebri und versorgen das Gehirn mit Blut, wobei erstere das Gros der Blutversorgung übernehmen (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Übersicht Circulus arteriosus Willisii



Quellenangabe: Mit freundlicher Genehmigung von MIAMED. Miamed.Amboss.Lernkarte: Schlaganfall(Apoplex), Zugriff am 18.04.2016 um 16:40, URL: https://dz4ssryw1vpji.cloudfront.net/media/thumbs/big_540db43f901f6.jpg

Entsprechend der Versorgungsgebiete der Arterien können Ischämien je nach betroffener Arterie eine typische Symptomatik aufweisen. So sind häufige Symptome einer Carotisstenose einseitige Paresen, einseitige Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen oder Sehstörungen in Form von Amaurosis fugax. Ischämien im Versorgungsgebiet der Aa. Vertebrales bzw. der A. basilaris führen öfter zu Sehstörungen wie Doppelbildern oder zu Schwindel, können jedoch auch Sensibilitätsstörungen oder Paresen verursachen.

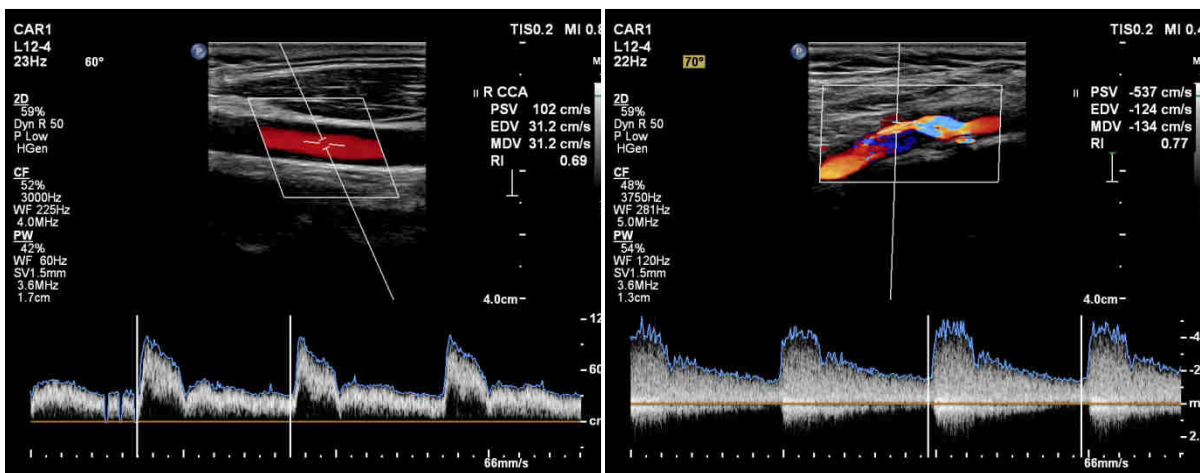
Symptomatische Stenosen der A. carotis interna (sCS), welche nach den Kriterien der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) mehr als 50% betragen, sind assoziiert mit einem hohen Hirninfarktisiko [104]. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis einer Zunahme der Hirninfarktinzidenz bei höheren Stenosegraden bei gemischten Kollektiven aus TIA und Hirninfarktpatienten [21,105]. Hingegen zeigte sich in einer Studie an einem reinen

TIA-Kollektiv keine Assoziation zwischen ACI-Stenosegrad und Hirninfarktrate [29]. Ein wichtiger Risikofaktor für die Hirninfarktwahrscheinlichkeit scheint die Plaquestabilität zu sein [12,83]. So kann u.a. bei Einblutung in die Fibroatherome, bei nekrotischem Kern, dünner fibröser Kappe oder bei einer Ulzeration die Plaquestabilität erniedrigt und das Hirninfarktrisiko somit erhöht sein [14,34,92]. Das Hirninfarktrisiko bei ACI-Stenosen scheint zudem bei Vorhandensein einer suffizienten Kollateralisierung verringert zu sein [48].

Neben der als Standarduntersuchung geltenden Doppler- und der farbkodierten Duplex-Sonographie (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3) können supplementär die CT-Angiographie oder die MR-Angiographie eingesetzt werden. Die Darstellung der hirnversorgenden Arterien ermöglicht eine genauere Einschätzung der Plaquestabilität und somit des Hirninfarktrisikos [14].

Abbildung 2: Duplexsonographiebefund der A. carotis communis mit einer systolischen Geschwindigkeit von 102cm/s

Abbildung 3: Hochgradige Stenose der A. carotis interna in der Duplexsonographie mit einem Stenoseindex (ACI/ACC) von >5



Abkürzungen: ACI, Arteria carotis interna; ACC: Arteria carotis communis

Therapeutisch stehen sowohl konservative als auch invasive Methoden zur Verfügung, um das Hirninfarktrisiko bei einer Stenose der hirnversorgenden Arterien zu reduzieren. Medikamentös kann mit Hilfe von Thrombozytenaggregationshemmern das Embolierisiko gemindert werden [89]. Cholesterinsenkende Medikamente wie Statine verfügen über pleiotrope Effekte und können zu einer Stabilisierung arteriosklerotischer Plaques führen [65]. Des Weiteren gehört die Reduzierung von anderen vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus, Hypercholesterinämie und Rauchen sowie die Optimierung der

Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus zu dem Therapieregime bei einer symptomatischen Carotisstenose (sCS) [10,108]. Bei einer sCS mit einem Stenosegrad von über 50% empfehlen die Leitlinien nach Abschätzung des Hirninfarkttrisikos eine Revaskularisation der Carotisgefäße [108]. Als invasive Methoden bestehen die Möglichkeiten der Carotis-Thrombendarterektomie (CEA) und des Stentings der Carotis (CAS). Viele Studien verglichen das Outcome nach CEA mit dem Outcome nach CAS. Ein klarer Vorteil fand sich dabei nicht, wobei Stenting eine weniger invasive Maßnahme darstellt und bei chirurgischen Hochrisikopatienten präferiert wird [28,32,49]. So wurden in einer Studie fünf Jahre nach dem zerebrovaskulären Ereignis (TIA oder Hirninfarkt) Hirninfarkt- bzw. Todesraten von 6,3% bei der CEA vs. 11,0% beim CAS ermittelt [69]. Neuere Studien hingegen stellen den Vorteil der CEA gegenüber des CAS bei Carotisstenosen in Frage [16,82]. So wiesen Patienten mit einem CAS eine höhere Hirninfarktrate, Patienten mit einer CEA hingegen ein höheres Risiko eines Myokardinfarktes auf [15].

Daten über mögliche Risikofaktoren und die Häufigkeit von sCS bei Patienten mit gewebebasierter TIA fehlen. Mit Hilfe dieser Ergebnisse könnten Patienten mit einem hohen Risikoprofil für eine sCS früher der sonographischen Untersuchung bzw. der CT/MR-Angiographie zugeführt werden und früher eine Therapie, ggf. auch interventionell, erhalten. Dies könnte somit die Hirninfarktrate in dieser Patientengruppe reduzieren.

1.1.2 Kardiale Embolien

Ein wesentlicher Teil der proximalen Emboliequellen, die zu einer zerebralen Durchblutungsstörung wie einer TIA führen, sind kardioembolischer Genese wie z.B. das Vorhofflimmern. Diese sind für ca. 15-20% der TIA eine direkte Ursache [7,57]. Auch paradoxe Embolien bei Vorhofseptumdefekt (VSD)/persistierendem Foramen ovale (PFO) sind möglich. Jedoch ist deren Bedeutung noch umstritten und wahrscheinlich sekundärer Natur bei Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose [56,67]. Die kardiologische Diagnostik beinhaltet deswegen neben einem Elektrokardiogramm (EKG) und einem Langzeit-EKG (LZ-EKG) auch eine Echokardiographie als ultraschallgestützte Untersuchung des Herzens.

Das EKG ist eine Standarduntersuchung bei Patienten mit zerebralen Ischämien. In Studien an Patientengruppen mit Hirninfarkt oder TIA deckt es bei unselektierten Patienten in bis zu 12% der Fälle und bei Patienten ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte in bis zu 3% der Patienten ein Vorhofflimmern auf [41,79]. Das Langzeit-EKG über 24 Stunden weist in bis zu 5% der Patienten ein neues Vorhofflimmern nach [41,50]. Eine besondere Schwierigkeit bietet das vorübergehende (intermittierende oder paroxysmale) Vorhofflimmern, welches sich häufig erst bei langen Überwachungszeiträumen entdecken lässt. Hier konnten viele Studien zeigen, dass durch eine Verlängerung der elektrokardiographischen Überwachung die Rate des detektierten Vorhofflimmerns deutlich gesteigert werden kann [37,41,50,81,86,90]. Des Weiteren stehen als neue Option u.a. implantierbare Herzmonitore (Event-Recorder) zur Verfügung, die aufgrund des langen Überwachungszeitraumes von mehreren Monaten höhere Chancen haben, ein paroxysmales Vorhofflimmern aufzudecken [30].

Durch eine orale Antikoagulation als Prophylaxe kann bei Patienten mit Vorhofflimmern das Hirninfarktrisiko deutlich reduziert werden [3], auch im Vergleich zu einer alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS [87]. Neben den klassischen Vitamin-K-Antagonisten (u.a. Phenprocoumon und Warfarin) stehen neue orale Antikoagulantien zur Verfügung, welche teils im Vorteil gegenüber den klassischen Vitamin-K-Antagonisten sind [11]. Bei Hirninfarktpatienten zeigte sich eine schnelle Einleitung der Sekundärprophylaxe innerhalb von 4-14 Tagen nach dem initialen Ereignis als vorteilhaft gegenüber einer Therapieeinleitung außerhalb diesen Zeitraumes [73].

Weitere kardioembolische Pathologien können mit Hilfe der Echokardiographie entdeckt werden. Hierzu zählen u.a. der thrombogene Aortenbogen, das persistierende Foramen ovale, Herzklappenerkrankungen, Vorhoffthromben und Herztumore. Bisher sind keine klinischen Faktoren bekannt, die auf einen pathologischen Fund im Echokardiogramm bei Patienten mit einer TIA hinweisen können [102]. Diagnostisch ist die invasive transösophageale Echokardiographie (TEE) der transthorakalen Echokardiographie (TTE) überlegen [18]. Dies liegt an mehreren Faktoren. Zum einen kommt es bei der TEE nicht zu einer Ultraschallabschwächung durch Brustwand oder Lungengewebe. Außerdem führt

eine höhere Beschallungsfrequenz zu einer höheren Auflösungs- und Bildqualität. Dies ermöglicht die bessere Darstellung von Strukturen wie Aortenbogen, interarterialen Septumabnormalitäten, Thromben etc. [61]. Der optimale Untersuchungszeitpunkt der TEE bei TIA-Patienten ist noch nicht bekannt. Eine kleine Studie von Corsori et al. konnte bei der TEE bisher keinen Vorteil einer zeitnahen Ausführung nach TIA feststellen [20]. Diese Studie weist jedoch viele Schwächen auf: ein kleines Patientenkollektiv, keine Vergleichsgruppe und mangelnde Outcome-Daten. Zwar ist die rasche Abklärung der TIA-Ursache essentiell, jedoch ist ungeklärt ob die Durchführung einer TEE während des Klinikaufenthaltes einer ambulanten TEE überlegen ist. Gerade im heutigen Zeitalter, wo verstärkt von Klinikärzten ein wirtschaftliches Handeln verlangt wird, erscheint eine verlängerte Hospitation aufgrund der Wartezeit für eine Untersuchung diskussionswürdig.

1.1.3 Mikroangiopathien

Mikroangiopathien gehören neben den Makroangiopathien und den kardialen Embolien zu den häufigsten TIA-Ursachen und sind zumeist erworben [40]. Zu den Hauptrisikofaktoren von Erkrankungen der kleinen Gefäße gehören Hypertonie und Diabetes mellitus, welche neben den allgemeinen vaskulären Risikofaktoren wie u.a. Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinabusus abgeklärt werden müssen [54]. Die Pathogenese der Arteriosklerose verläuft in mehreren Schritten: Infolge einer Schädigung des Endothels kommt es zu einer Einlagerung von Lipiden (wie z.B. dem Low-Density-Lipoprotein), zu einer reaktiven Entzündungsreaktion und zur Makrophageneinwanderung sowie -aktivierung [13]. Dies führt zur Bildung von artherosklerotischen Plaques und einer progredienten Obstruktion des Gefäßlumens. Bei der diabetischen Mikroangiopathie kommt es aufgrund einer Proteinglykolisierung zu einer Dickenzunahme der Basalmembran der Gefäße, zum Verlust von Endothelzellen und Perizyten und zu einer progredienten Lumenobstruktion [101]. Auch Kapillarverschlüsse können auftreten. Therapeutisch steht bei den Mikroangiopathien die Behandlung der Risikofaktoren im Vordergrund wie z.B. das Einstellen der Hypertonie bzw. des Diabetes mellitus mittels Allgemeinmaßnahmen wie Sport und Ernährungsumstellungen sowie einer essentiellen Einstellung auf Medikamente [80].

1.1.4 Andere Ätiologie

In diese Kategorie fallen u.a. Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen, Vaskulitiden und Dissektionen. Einige Gerinnungsstörungen und hämatologische Erkrankungen können bei den routinemäßigen Bluttests bei TIA-Patienten aufgedeckt werden, die u.a. ein Blutbild und die basale Gerinnungsdiagnostik beinhalten [2]. Eine Erweiterung der laborchemischen Diagnostik kann beispielsweise bei jungen Patienten ohne erkennbare Pathogenese der TIA bzw. bei familiärer Häufung zerebraler Ischämien in Betracht gezogen werden. Häufige genetisch bedingte Gerinnungsstörungen sind u.a. die Faktor-V-Leiden-Mutation, der Protein C- bzw. Protein S-Mangel sowie Antithrombin-Mangel. Auch ein Morbus Fabry kann zu einer zerebralen Ischämie führen; bei Verdacht auf erworbene Gerinnungsstörungen muss z.B. ein mögliches Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom abgeklärt werden [44]. Die Feststellung einer spezifischen Gerinnungsstörung ermöglicht eine bedarfsgerechte Therapie, wie z.B. eine Antikoagulation, die Substitution von Gerinnungsfaktoren, oder die Substitution von alpha-Galaktosidase beim Morbus Fabry.

1.1.5 Unklare Ätiologie

Sofern keine Ursache gefunden werden kann oder mehrere Ursachen konkurrieren, wird diese Kategorie angegeben.

1.2 Hirninfarkttrisiko bei TIA-Patienten

Bis zu einem Viertel aller Hirninfarkte geht eine TIA voraus [85]. Dabei ist v.a. unmittelbar nach der TIA das Hirninfarkttrisiko bemerkenswert hoch. So treten von den Schlaganfällen, die innerhalb eines 90-Tages-Intervalles geschehen, über die Hälfte bis zu einer Woche nach der TIA auf. Besonders kritisch sind die ersten 48 Stunden nach dem TIA Ereignis [6,58,66,77,98].

Das Risiko eines Hirninfarkts nach einer TIA schwankt je nach Studie und TIA-Definition beträchtlich. Während einige Studien einen Hirninfarkt bei ca. 10 bis 15 % der TIA-Patienten innerhalb eines 90-Tage-Zeitraumes im Anschluss an die TIA beobachtet haben [52,58], so berichten andere Studien über Hirninfarkttraten von ca. 2-4% in diesem Intervall [19,66,77,98] und von ca. 4-7 % innerhalb eines Jahres [43,66,98]. Einen Überblick über das Hirninfarkttrisiko liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Hirninfarktrisiko bei TIA-Patienten

Studie	Patienten- kollektiv	TIA- Definition	Hirninfarktrisiko innerhalb			
			2 Tagen	7 Tagen	90 Tagen	365 Tagen
Hankey et al., 1991	469	zeitbasiert	-	-	-	6,6
Johnston et al., 2000	1707	zeitbasiert	5,3	-	10,5	-
Lisabeth et al., 2004	612	zeitbasiert	1,6	2	4,0	7,3
Kleindorfer et al., 2005	927	zeitbasiert	3,9	10,9	14,6	-
Rothwell et al., 2006	634	zeitbasiert	-	-	10,3	-
	644	zeitbasiert sofortige Behandlung	-	-	2,1	-
Lavallée et al., 2007	845	zeitbasiert	-	-	1,29	-
Calvet et al., 2009	343	zeitbasiert	-	1,5	2,9	-
Von Weitzel-Mudersbach et al., 2011	306	zeitbasiert	-	1,6	2,0	4,4
Giles et al., 2011	1041	gewebebasiert -CT	-	3,0	-	-
	2322	gewebebasiert -DWI-MRT	-	0,4	-	-
Purroy et al., 2013	1255	zeitbasiert	-	2,6	3,8	-
Al-Khaled et al., 2013	2558	gewebebasiert	-	1,5	-	-
	1166	zeitbasiert	-	4,5	-	-
Amarenco et al., 2016	4583	zeit- und gewebebasiert	1,5	2,1	3,7	5,1

Das Hirninfarktrisiko ist in Prozentwerten angegeben. Abkürzungen: TIA, Transitorisch ischämische Attacke; CT, Computertomographie; DWI-MRT, Diffusion Weighted Imaging Magnetresonanztomographie

Das hohe Hirninfarktrisiko in der Akutphase nach der TIA zeigt die enorme Bedeutsamkeit einer schnellen, zielgerichteten Diagnostik und einer adäquaten Behandlung, um einem drohenden Hirninfarkt vorzubeugen. So konnte im Rahmen einer Studie mit Hilfe einer speziellen TIA- Klinik (u.a. 24-Stunden Zugang, wichtigste Diagnostik innerhalb von 4 Stunden) und Informationsangeboten für niedergelassene Ärzte eine Hirninfarktrate von 1,24% innerhalb von 90 Tagen nach TIA erreicht werden [62]. In der ähnlich aufgebauten EXPRESS Studie konnte eine Reduktion der 90-Tages-Hirninfarktrate um ca. 80% erreicht werden [84].

Unterschiede in den TIA-Definitionen und in der Primärdiagnostik mittels kranialer Computertomographie (cCT) oder kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) führen zu stark abweichenden Ergebnissen [36], zudem können eine schnelle Krankenhausaufnahme, die rasche Abklärung der TIA-Ätiologie und die Einleitung einer passenden Therapie bzw. einer Sekundärprävention einen Erklärungsansatz für niedrigere Hirninfarktraten liefern [62,98].

1.3 Ökonomische Bedeutung des Hirninfarkts

Ein Hirninfarkt ist nicht nur ein starker Einschnitt in den Gesundheitszustand des Patienten, sondern bedeutet auch sehr hohe Kosten für den Patienten und für das Gesundheitssystem. Die direkten Kosten setzen sich aus der Krankenhausbehandlung, der Rehabilitation sowie der Pflege zusammen, während die indirekten Kosten u.a. durch eine frühzeitige Erwerbsunfähigkeit und unentgeltliche Pflege durch Angehörige entstehen. Die lebenslangen direkten Behandlungskosten pro Hirninfarktpatient in Deutschland betragen insgesamt ca. 43.000 Euro, so dass eine Hochrechnung für den Zeitraum von 2006 bis 2025 bei einer erwarteten Inzidenz von 3,5 Millionen Schlaganfällen von 108,6 Milliarden Euro direkten Krankheitskosten ausgeht [59]. Eine andere Studie, die bei einem kleinen Kollektiv aus Hirninfarkt- und TIA-Patienten die direkten und indirekten Kosten untersucht hat, geht in einer Hochrechnung von Langzeitkrankheitskosten von ca. 3 Milliarden Euro pro Jahr aus [9]. Bei Gesundheitsausgaben von insgesamt 314,9 Milliarden Euro in Deutschland im Jahr 2013 bedeutet dies, dass ca. 1% der gesamten Gesundheitsausgaben auf Hirninfarktpatienten entfällt [109]. Durch eine schnelle und effiziente Diagnostik der TIA besteht somit durch die Verhinderung eines Hirninfarktes die Möglichkeit einer bedeutsamen Kosteneinsparung im Gesundheitssektor.

1.4 Kraniale Bildgebung

Als elementarer Bestandteil der Diagnostik wird die kraniale Bildgebung angesehen, die nach der neuen Definition eine Unterscheidung zwischen einer TIA und einem Hirninfarkt oder intrazerebraler Blutung ermöglicht. Hierzu stehen sowohl die kraniale Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie mit verschiedenen Sequenzen wie der „Diffusion Weighted Imaging“ (DWI) zur Verfügung. Die Vorteile der MRT liegen in der hohen Sensitivität für

kleine ischämische Läsionen [35] und dem Verzicht auf radioaktive Strahlung. Verschiedene Studien haben eine mögliche Assoziation der Symptombdauer einer TIA (nach zeitlicher Definition) mit einem positiven Fund in der MRT untersucht, jedoch sind die Ergebnisse nicht eindeutig [8,22,39]. Trotz der besseren diagnostischen Möglichkeiten mit der MRT spielt die cCT noch eine wichtige Rolle in der Bewertung von TIA-Patienten. Zu ihren Vorteilen gehören die hohe Verfügbarkeit in den Krankenhäusern sowie die kurze Dauer der Untersuchung, welche auch genutzt wird um eine intrakraniellen Blutung als Differenzialdiagnose schnell ausschließen zu können. Weitere Vorteile der cCT sind die geringeren Kosten (außer wenn Patienten eine Woche nach der TIA kommen) und dass im Gegensatz zur MRT auch Patienten mit ferromagnetischen Implantaten keine Kontraindikation darstellen [96]. Klaustrophobie oder sehr agile Patienten können weitere Gründe für die Präferenz der cCT sein.

Abbildung 4: Infarktdemarkation im vorderen Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media rechts in einer cCT

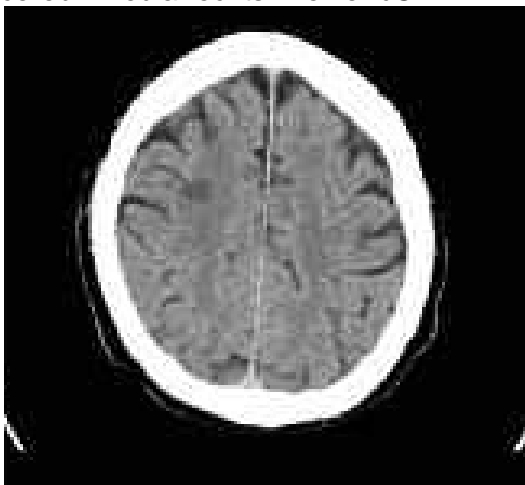
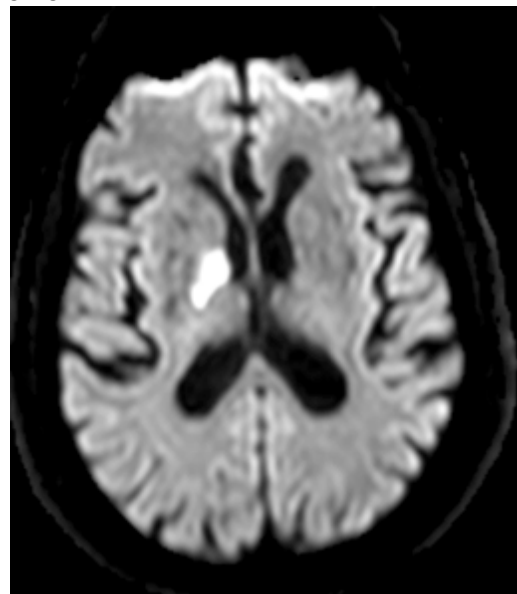


Abbildung 5: Diffusionsstörung in den Stammganglien rechts in der DWI-Sequenz einer MRT



Abkürzungen: cCT, kraniale Magnetresonanztomographie; DWI, Diffusion Weighted Imaging; MRT, Magnetresonanztomographie

1.5 Gewebebasierte Definition der TIA

Wie oben erwähnt gab es einen Vorschlag zur Veränderung der Definition weg von einer zeitbasierten hin zu einer gewebebasierten Definition. Diese brachte verschiedene Vor- und Nachteile mit sich, welche in Tabelle 2 erläutert werden.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der gewebebasierten gegenüber der zeitbasierten Definition

Vorteile	Nachteile
Klare Abgrenzung TIA/ Hirninfarkt	Abhängigkeit von Vorhandensein kranialer Bildgebung
Abgrenzung ermöglicht effektive und zeitnahe Therapien (z.B. Lyse bei Hirninfarkt)	Unterschiedliche Ergebnisse zwischen cCT und MRT mit DWI
Keine spezifische Signifikanz für 24h-Grenzwert	Bisherige Studienergebnisse können nicht sicher auf die neue Definition adaptiert werden
Ischämische Ereignissen werden allgemein gewebebasiert eingeordnet	

Abkürzungen: TIA, Transitorisch ischämische Attacke; cCT, kranialle Computertomographie; MRT mit DWI, Diffusion weighted imaging - Magnetresonanztomographie

In Studien mit der zeitbasierten TIA-Definition erwiesen sich die Patienten mit ischämischen Läsionen teils als erheblich heterogen bei den Symptomen, den Vorerkrankungen, der Ätiologie und dem Outcome im Vergleich zu Patienten ohne Ischämienachweis in der kranialen Bildgebung. So war z.B. das Hirninfarktrisiko in ersterer Gruppe höher [5,19,36]. Dies stellt die Übertragbarkeit bisheriger Studienergebnisse in Frage und zeigt so den Bedarf an neuen Studien auf, welche die Bedeutung von klinischen Diagnostika bei TIA-Patienten nach der gewebebasierten Definition klären. Außerdem könnte das Wissen um Risikofaktoren für bestimmte Ätiologien die Ursachenforschung fokussieren, Klinikressourcen schonen und mit Hilfe einer schnellen und adäquaten Therapie die Hirninfarktrate verringern. Die Kenntnis von Risikofaktoren für einen nach TIA auftretenden Hirninfarkt könnte zudem die Kategorisierung von high-risk Patienten ermöglichen, die einer engmaschigeren Kontrolle bedürften.

1.6 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war es, die Evaluation spezifischer Ätiologien, die Bedeutung kardiovaskulärer Untersuchungen und das Hirninfarkttrisiko bei Patienten mit einer TIA nach der gewebeabhängigen Definition zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass bislang keine Daten für dieses Patientenkollektiv existieren, da bisherige Studien die zeitabhängige Definition nutzten bzw. gemischte Kollektive gemeinsam mit Hirninfarktpatienten analysierten. Die Kenntnis oben genannter Punkte kann eine zielgerichtete rasche Diagnostik ermöglichen, Patienten mit einem hohen Risiko identifizieren und mittels einer individuell angepassten Sekundärprophylaxe einen Beitrag zur Hirninfarktprävention leisten. Die Bedeutsamkeit der Prävention wird durch die extremen Gesundheitseinschnitte bis zum letalen Verlauf sowie ökonomischen Belastungen durch einen Hirninfarkt deutlich.

Um diese Ziele zu erreichen, wurde eine retrospektive Studie an konsekutiven TIA-Patienten durchgeführt. Spezifische Ziele der hier vorgestellten Studie waren

- Evaluierung der TIA nach der gewebebasierten Definition (Basischarakteristika des Patientenkollektivs)
- Erhebung der vaskulären Risikofaktoren
- Erfassung der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen
- Erfassung der direkten Ursachen einer TIA (Vorhofflimmern und symptomatische Carotisstenosen)
- Gezielte Erhebung von pathologischen Befunden im TEE
- Analyse von Patientengruppen bei denen ein LZ-EKG, eine TEE oder ein MRT mit DWI durchgeführt wurde sowie mögliche Unterschiede im Outcome bezüglich der Durchführung o.g. Diagnostik
- Ermittlung des Outcomes hinsichtlich Hirninfarkt und Mortalität nach der TIA

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war ein Teil des Benchmarking-Projektes Qualitätsgemeinschaft Schlaganfallversorgung Schleswig-Holstein(QugSSII) zum Schlaganfallmanagement in Schleswig-Holstein. Das QugSS wurde 2004 begonnen und befasste sich hauptsächlich mit der Qualität der Behandlung aller Schlaganfallsyndrome in Schleswig-Holstein. Ein Votum von der Ethikkommission zum QugSS-Projekt lag vor (Aktenzeichen: 4-147).

Über eine Studiendauer von 47 Monaten (01.01.2011 bis einschließlich 30.11.2014) wurden alle konsekutiven Patienten, die mit einer TIA in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Lübeck, diagnostiziert wurden, prospektiv in diese Monocenter-Studie eingeschlossen. Die TIA-Diagnose erfolgte nach der gewebeabhängigen Definition (kein Nachweis eines Hirninfarktes in der kraniellen Bildgebung mittels cCT und/oder cMRT) [4].

Die initiale Patientenselektion erfolgte mit Hilfe einer digitalen Abfrage aus der Abteilungs-Datenbank von sämtlichen im oben genannten Zeitraum aufgenommenen Patienten mit der Entlassungsdiagnose „Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome (G45)“. Die anschließende Anonymisierung erfolgte mit Hilfe eines Daten-Schlüssels. Nach weiterführender Selektion analog unten genannter Kriterien erfolgte die anonymisierte retrospektive Datenanalyse mit Hilfe der Krankenakten der Patienten sowie weiterführenden Daten, welche dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS entnommen wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden diejenigen Patienten aufgenommen, die entsprechend der Diagnoseklassifikation ICD-10-GM der Diagnose G45* („Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome“) zugeordnet wurden und parallel folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Kein Nachweis einer zerebralen Infarktdemarkation in der kraniellen Bildgebung mittels kranialer Computertomographie (CCT) und/oder MRT (inklusive DWI-Sequenzen)
- Vorstellung im Krankenhaus innerhalb von 48 Stunden nach dem ischämischen Ereignis

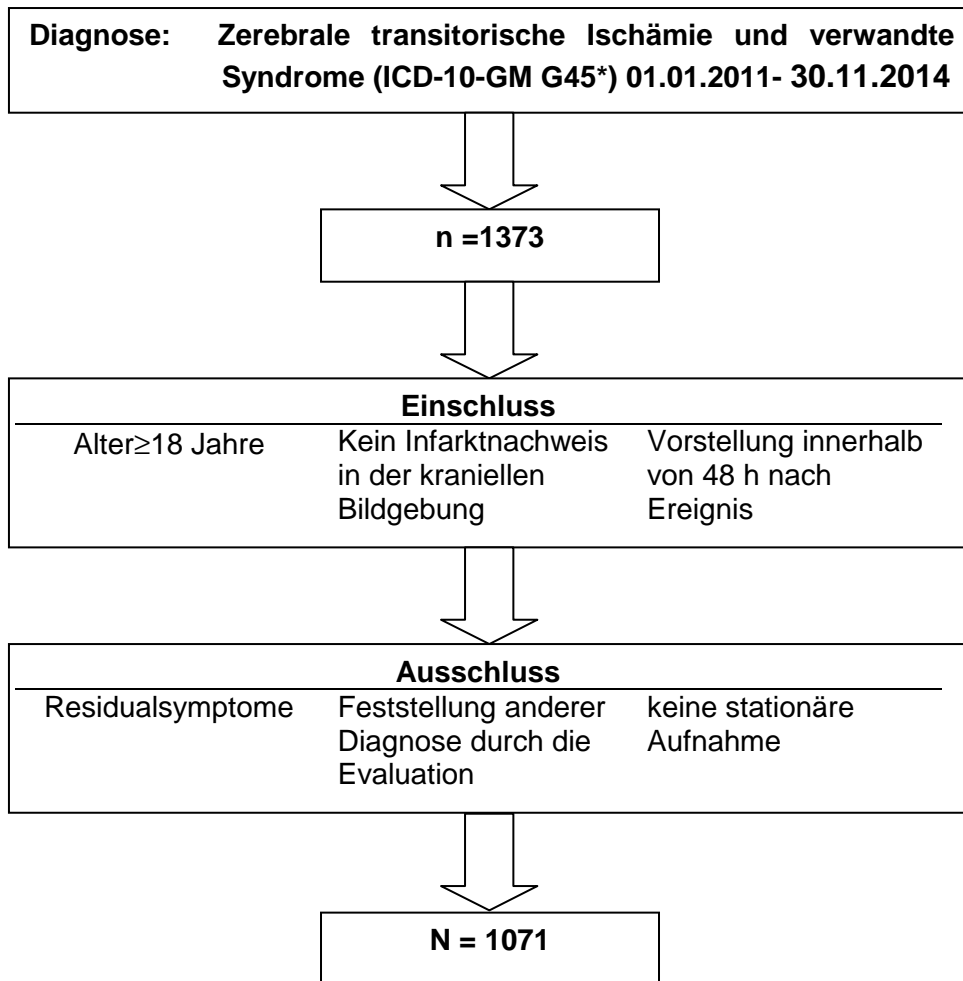
Ein Ausschluss von Patienten aus der Studie erfolgte bei der Erfüllung folgender Kriterien:

- Residualsymptome
- Entlassung mit einer anderen neurologischen Erkrankung (z.B. Transiente Globale Amnesie, Migräne, psychiatrische Symptome, Tumore, Epilepsie)
- Keine stationäre Krankenhausaufnahme

Insgesamt erfüllten 1071 Patienten die Kriterien.

Den oben genannten Kriterien folgend, wurde ein Studiendesign entwickelt (Darstellung als Flussdiagramm):

Abbildung 6: Flussdiagramm Studiendesign



2.3 Methodik

Von insgesamt 1071 Patienten wurden Parameter zu den folgenden Hauptgruppen standardisiert erfasst:

- Epidemiologische Basisdaten
- Vorerkrankungen
- Prämedikation
- Symptome und Symptombdauer
- Laborparameter
- Diagnostik (kardial, kranial, vaskulär)
- Stationäre Komplikationen
- Therapie

- Entlassungsmedikation
- Outcome

Die genaue Auflistung der erfassten Parameter ist der Tabelle 6 zu entnehmen. Einzelne Parameter wurden nur im Untersuchungszeitraum zwischen 2011 bis 2013 bei einem Gesamtkollektiv von 861 Patienten untersucht. Das Outcome wurde mit Hilfe von Arztbriefen und dem Krankenhausinformationssystem Orbis bei späteren erneuten Krankenhausaufenthalten erfasst. Insgesamt sollten die erfassten Parameter eine umfangreiche klinische Einschätzung der Patienten und der später gebildeten Subgruppen ermöglichen. Hier standen vor allem Parameter aus dem kardiovaskulären Bereich im Hauptfokus, da ebenjene eine breite Überschneidung mit dem Risikoprofil einer zerebralen Ischämie aufweisen. Maßgeblich für die Einordnung eines Laborparameters als pathologisch waren der vom Labor selbst angegebene Referenzbereich sowie die empfohlenen Grenzen für die Cholesterinwerte bei TIA- und Hirninfarktpatienten laut Leitlinie [106]. Als Outcome-Parameter wurden ein Hirninfarkt nach TIA, der Tod des Patienten, die stationäre Wiederaufnahme sowie das Wiederauftreten einer TIA innerhalb von 3 Monaten nach der Entlassung aus der Klinik bestimmt.

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Datenanalyseprogramm IBM SPSS Statistics (Version 22). Die Datenbeschreibung erfolgte bei kontinuierlichen Variablen mit Mittelwert, Standardabweichung und teils Median, bei kategorialen Variablen mit absoluten Zahlen und Prozentanteilen. Kontinuierliche Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung getestet. Zur Prüfung der Korrelation zwischen kontinuierlichen Variablen erfolgte bei Normalverteilung ein t-Test, bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung ein U-Test nach Mann-Whitney. Die Korrelationsprüfung bei kategorialen Variablen erfolgte mittels Durchführung eines Chi-Quadrat-Testes. Logistische Regressionsanalysen wurden genutzt, um die Odds Ratio (OR) zu berechnen. Parameter mit einem p-Wert von unter 0,05 wurden in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Zur Ermittlung des Zusammenhanges zwischen potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten von folgenden Pathologien:

- Symptomatische Carotisstenose
- VHF während des klinischen Aufenthaltes

wurden als Parameter die epidemiologischen Basisdaten (Geschlecht, Alter >65 Jahre), der Symptomkomplex (Symptome, Dauer<1h), die Vorerkrankungen sowie die Prämedikation in die binäre logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Der beim Symptomkomplex mit aufgenommene Parameter „weitere Sehstörungen“ wurde aufgrund dessen hoher klinischer Heterogenität nicht in die Regressionsanalysen aufgenommen.

Als potentielle Risikofaktoren für das Erreichen der Endpunkte wurden folgende Parameter mit einer signifikanten Differenz in der univariaten Analyse in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen: epidemiologische Basisdaten, Symptomkomplex, Vorerkrankungen, Prämedikation, Stroke-Unit-Behandlung, Entlassungsmedikation (Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulation, Statine) und pathologische Laborparameter (Erhöhung von Aufnahmeglukose, HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL, CRP; erniedrigtes HDL).

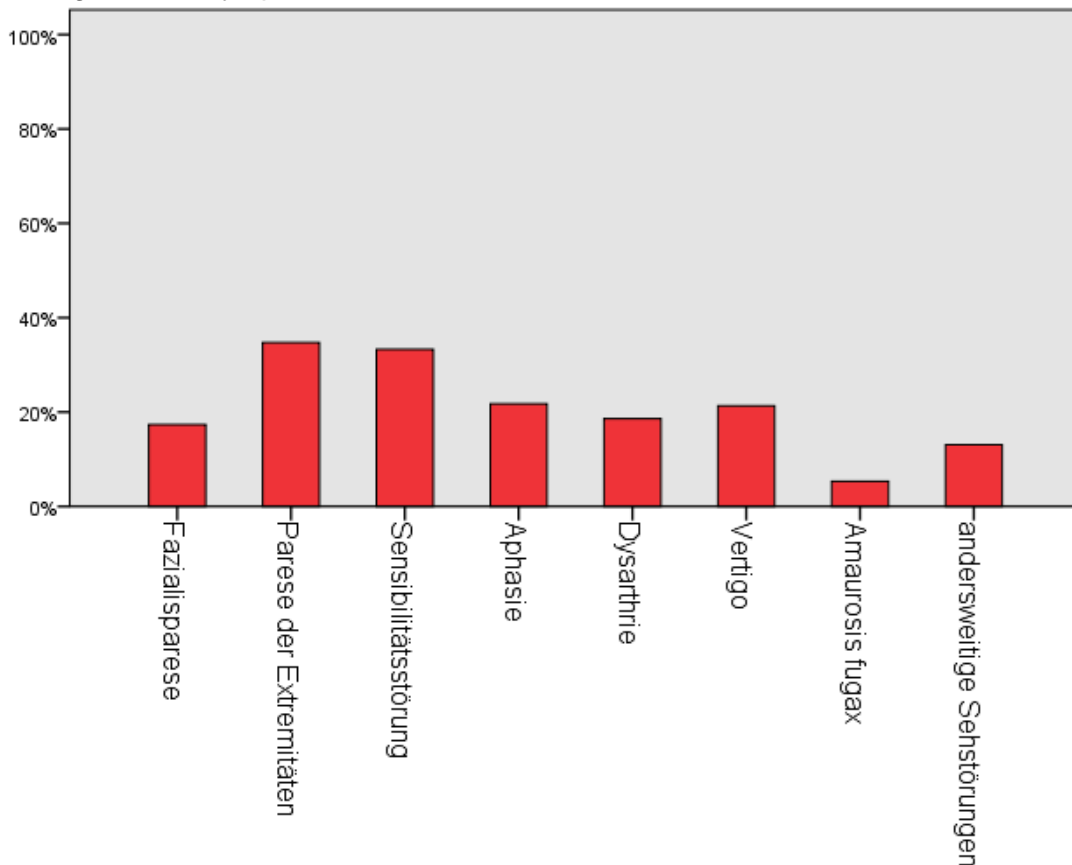
3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Die Studie umfasste 1071 Patienten (48,6% Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (Tabelle 7).

Insgesamt war die Symptombdauer bei 849 Patienten eruiierbar; bei 365 Patienten (43,0%) betrug diese weniger als eine Stunde. Die Verteilung der TIA-Symptomatik wird in Abbildung 7 dargestellt. Bei insgesamt 432 Patienten (40,9%) verursachte die TIA mehrere neurologische Symptome.

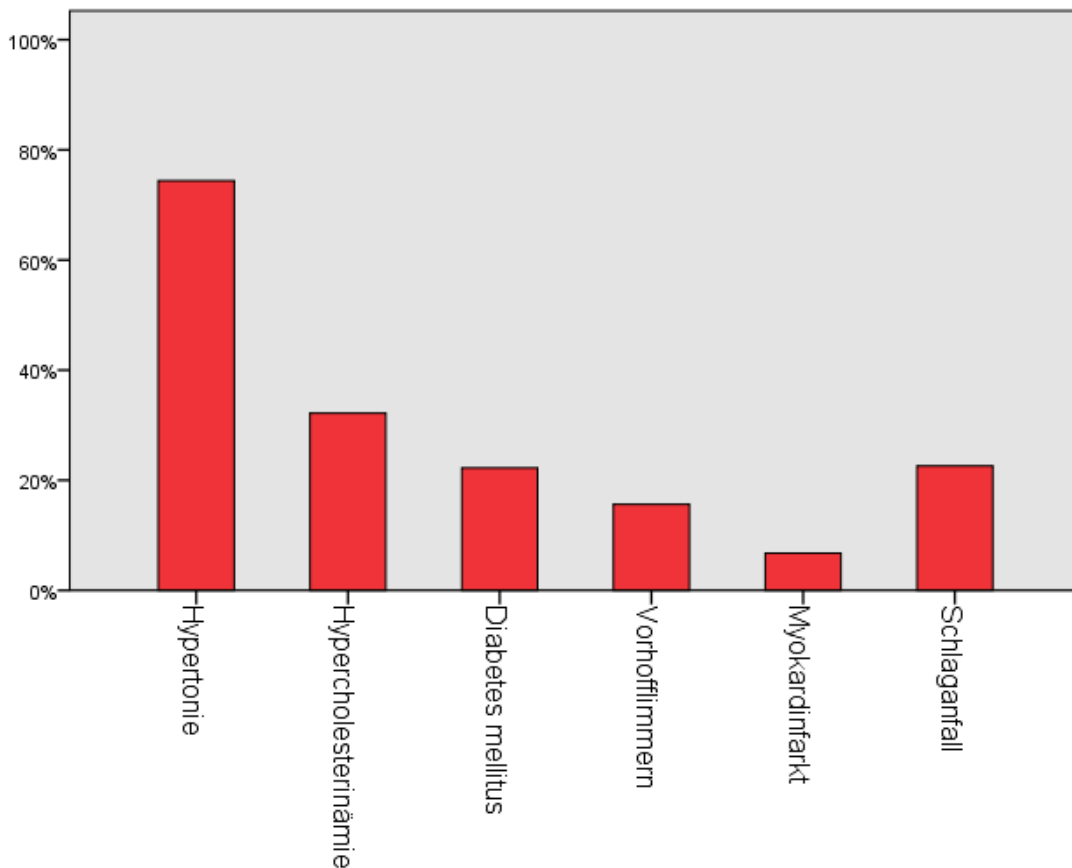
Abbildung 7: TIA-Symptomatik



Die Werte der Ordinate/y-Achse entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten. Abkürzung: TIA, Transitorische ischämische; Attacke

Insgesamt 322 Patienten (30,1%) hatten nur eine der erfassten Vorerkrankungen; 54,3% der Patienten wiesen zwei oder mehr Vorerkrankungen auf. Der Anteil an den erfassten Vorerkrankungen der Patienten ist der Abbildung 8 zu entnehmen.

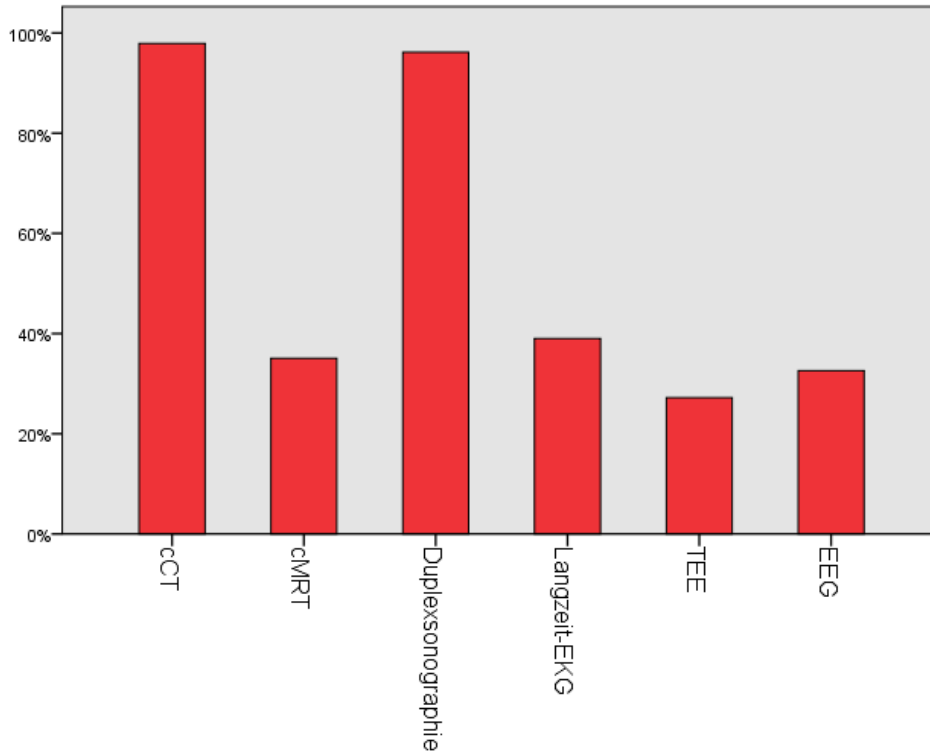
Abbildung 8: Vorerkrankungen der TIA-Patienten



Die Werte der Ordinate entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten.
Abkürzung: TIA, Transitorische ischämische Attacke

Zur diagnostischen Aufarbeitung bei jedem TIA-Patienten gehörten ein EKG sowie eine kraniale Bildgebung bei Aufnahme in der Notaufnahme. Duplexsonographie, cMRT mit DWI, LZ-EKG oder TEE sowie EEG erfolgten im Rahmen der stationären Behandlung. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Diagnostik im Krankenhaus bei dem Patientenkollektiv.

Abbildung 9: Interhospitaläre Diagnostik



Die Werte der Ordinate entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten. Abkürzungen: cCT, kranielle Computertomographie; cMRT, kranielle Magnetresonanztomographie; EKG, Elektrokardiogramm; EEG, Elektroenzephalographie; Transösophageale Echokardiographie

3.2 Duplexsonographie

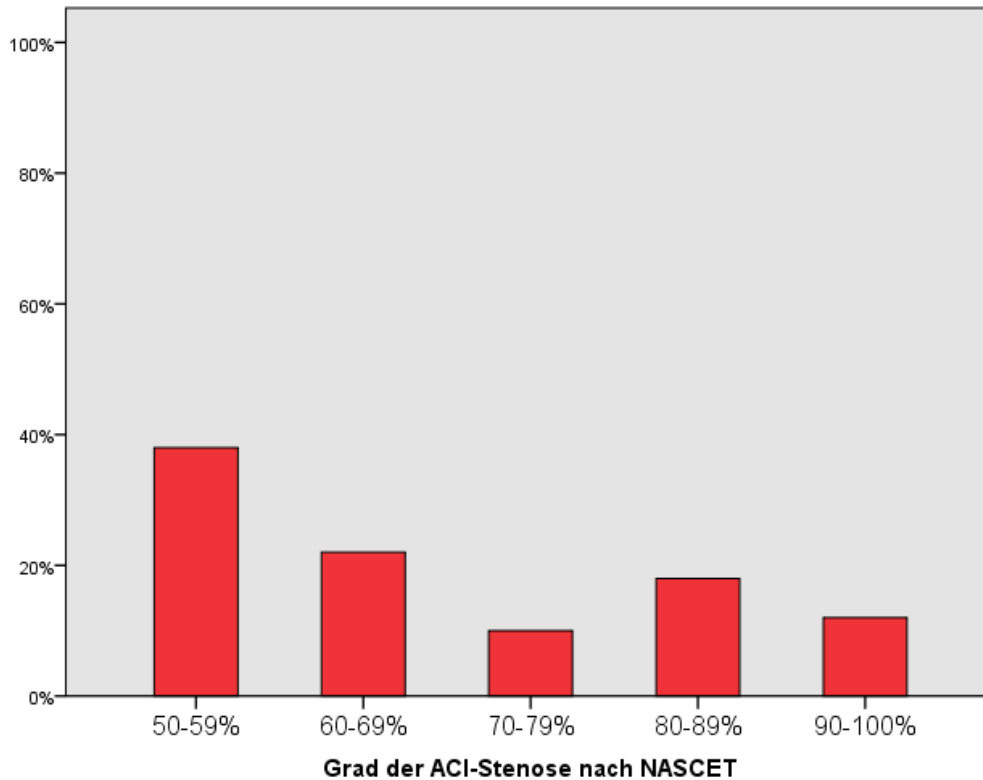
Insgesamt 861 Patienten (Durchschnittsalter, $70 \pm 13,2$ Jahre; 49,7% Frauen) erfüllten im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2013 die Einschlusskriterien und wurden retrospektiv im Hinblick auf eine Makroangiopathie der Aa. Carotides internae untersucht. 99% der Patienten erhielten eine Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien.

3.2.1 Carotisstenosen

Im Durchschnitt wurde die Duplexsonographie 46,6 (Median:23) Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt. Daten über die Häufigkeit von symptomatischen Carotisstenosen waren bei 827 von 861 Patienten (96%) vorhanden. Bei 119 (14,4%) Patienten konnte eine ACI-Stenose über 50% nach der NASCET-Klassifikation festgestellt werden. Jedoch konnte unter Berücksichtigung des Ischämiegebietes insgesamt nur bei 64 Patienten (7,7%) der Nachweis einer symptomatischen Carotisstenose erbracht werden. Die Verteilung der

Stenosegrade bei symptomatischer Carotisstenose zeigt Abbildung 10. Acht Patienten zeigten außerdem eine Okklusion der korrespondierenden A. carotis interna.

Abbildung 10: Grad der symptomatischen ACI-Stenose nach NASCET



Die Werte der Ordinate entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten. Abkürzungen: ACI, Arteria carotis interna; NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Von den 64 Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose erhielten 19 (30%) eine Revaskularisation der betroffenen Arterie. Bei acht Patienten wurde eine interventionelle Revaskularisation mit Hilfe einer Stentimplantation vorgenommen; bei elf Patienten wurde eine invasive Carotis-Thrombendarteriektomie durchgeführt. Die Durchschnittszeit zwischen Aufnahme und Revaskularisation betrug sechs Tage.

Patienten mit einer Carotisstenose waren häufiger männlich (63,9 vs. 47,2%, $p=0,001$), älter (73,5 vs. 69,5 Jahre; $p<0,001$), hatten häufiger eine Amaurosis fugax als TIA-Symptom (9,5 vs. 4,0%; $p=0,01$) und hatten häufiger arteriellen

Hypertonus (86,6 vs. 74,1%; $p=0,03$), Hypercholesterinämie (41,5 vs. 31,9%; $p=0,04$) oder Diabetes mellitus (37,0 vs. 20,4%; $p<0,001$) als Begleiterkrankungen sowie öfter einen Hirninfarkt in der Vorgeschichte (42,4 vs. 19,5%; $p<0,001$) (siehe Tabelle 8).

Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose gehörten häufiger dem männlichen Geschlecht an (65,6 vs. 48,2%; $p=0,008$), hatten häufiger einen Hirninfarkt in der Vorgeschichte erlitten (41 vs. 21%; $p<0,001$) und hatten häufiger eine Symptombdauer unterhalb von einer Stunde (59 vs. 42%; $p=0,007$) als Patienten ohne eine symptomatische Carotisstenose (siehe Tabelle 9). Als TIA-Symptom erlebte erstere Gruppe häufiger eine Amaurosis fugax (18 vs. 3,7%; $p<0,001$) oder Paresen (55 vs. 35%; $p=0,002$), wohingegen Schwindel (3,2 vs. 22,8%; $p<0,001$) seltener Teil der Symptomatik war. Bei den Laborparametern gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 10). Die logistische Regressionsanalyse zeigte eine Assoziation zwischen der symptomatischen Carotisstenose und folgenden Faktoren auf: männliches Geschlecht (OR:2,1; 95%-CI 1,2-3,7; $P=0,009$), Schwindel (OR:0,1; 95%-CI 0,05-0,9; $P=0,03$), Paresen (OR:2,7; 95%-CI 1,5-4,9; $P=0,002$), Amaurosis fugax (OR:6,3; 95%-CI 2,6-15,2; $P<0,001$) und vorheriger Hirninfarkt (OR:2,7; 95%-CI 1,5-4,7; $P=0,001$).

Insgesamt vier Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose erlitten einen Hirninfarkt während des stationären Aufenthaltes; ein Patient nach einem Tag, einer nach fünf und zwei Patienten sieben Tage nach der stationären Aufnahme. Auf die Subgruppe der revaskularisierten Patienten entfielen drei Hirninfarkte; zwei Patienten erlitten einen Hirninfarkt zwischen Aufnahme und Revaskularisation, ein Patient erlitt einen Hirninfarkt periinterventionell. Das Risiko eines Hirninfarktes während des stationären Aufenthaltes war in der Patientengruppe mit einer symptomatischen Carotisstenose signifikant erhöht wohingegen sich das Risiko einer erneuten TIA statistisch nicht unterschied.

Outcome-Daten innerhalb von 90 Tagen nach der Entlassung waren bei 33 von 64 Patienten (51,6%) mit symptomatischer Carotisstenose zugänglich. Im poststationären Verlauf erlitt hiervon ein Patient (3,1%) einen Hirninfarkt. In der Gruppe ohne symptomatische Carotisstenose erlitten sechs von 291 Patienten

(2,1%) einen Hirninfarkt. Dieser Unterschied in der Hirninfarktrate war nicht signifikant. Auch die Re-TIA Rate und die Mortalität unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Insgesamt zeigte sich bei Patienten mit einer Carotisstenose, unabhängig davon ob diese symptomatisch oder asymptomatisch verlief, eine erhöhte Mortalität (6,9 vs. 0,7%; $p=0,01$), bei statistisch nicht signifikant unterschiedlicher Hirninfarktrate im 90-Tages-Intervall nach der Krankenhausentlassung.

3.3 Elektrokardiographie (EKG und Langzeit-EKG)

Über einen Zeitraum von 47 Monaten (01.01.2011-30.11.2014) wurden 1071 Patienten (Durchschnittsalter, 70 ± 13 Jahre; 48,6% Frauen) erfasst. Ein Aufnahme-EKG wurde bei 1065 Patienten (99,4%) durchgeführt. Im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes erhielten 444 Patienten (41,5%) eine Langzeit-Elektrokardiographie über 24 Stunden.

Ein genauer Vergleich zwischen Patienten mit bzw. ohne LZ-EKG im Rahmen des stationären Aufenthaltes wird in der Tabelle 3: Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne LZ-EKG dargestellt. Erstere Gruppe war im Durchschnitt jünger und hatte einen statistisch signifikant längeren Krankenhausaufenthalt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer LZ-EKG-Untersuchung eine längere Symptombdauer aufwiesen, häufiger Schwindel und seltener Paresen als TIA-Symptome angaben sowie niedrige Raten an früheren Schlaganfällen hatten. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Hirninfarkt-oder Re-TIA-Rate.

Tabelle 3: Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne LZ-EKG

	Langzeit-EKG (24 Stunden)		p-Wert
	Ja (n=444)	Nein(n=627)	
Geschlecht (männlich)	235 (52,9)	315 (50,2)	0,4
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	68,1 (12,2)	71,6 (13,9)	<0,001
Alter > 65 Jahre	290 (65,3)	462 (73,7)	0,003
TIA-Symptome			
Amaurosis fugax	22 (5,0)	34 (5,5)	0,7
Fazialisparese	69 (15,6)	119 (19,0)	0,2
Dysarthrie	74 (16,7)	124 (19,9)	0,2
Aphasie	96 (21,6)	144 (23,0)	0,6
Parese	133 (30,0)	241 (38,4)	0,004
Sensibilitätsstörung	155 (35,1)	196 (31,7)	0,3
Schwindel	111 (25,2)	115 (18,7)	0,011
Anderweitige Sehstörung	60 (13,5)	78 (12,6)	0,7
Symptomdauer im Durchschnitt, Minuten (median; SD)	131 (30,0; 308)	80 (20,0; 246)	0,027
Symptomdauer<1 Stunde	198 (45,0)	272 (43,9)	0,7
Vorerkrankungen			
Hypertension	321 (72,6)	476 (75,9)	0,2
Hypercholesterinämie	157 (35,6)	188 (30,0)	0,055
Myokardinfarkt	32 (7,3)	41 (6,5)	0,6
Diabetes mellitus	108 (24,4)	133 (21,2)	0,2
Hirnfarkt	77 (17,5)	165 (26,4)	0,001
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	7,8 (2,5)	5,7 (3,0)	<0,001
Stroke-Unit Aufenthalt, Tage (SD)	1,9 (1,5)	1,8 (1,3)	0,2
Hirnfarkt	2 (0,5)	5 (0,8)	0,7
Re-TIA	15 (3,4)	12 (1,9)	0,1
Outcome innerhalb 90 Tage nach Entlassung			
Hirnfarkt	4 (2,5)	7 (2,9)	0,8
Re-TIA	7 (4,5)	9 (4,0)	0,7
Tod	3 (1,7)	4 (1,5)	0,055

Abkürzungen: LZ-EKG, Langzeit-EKG; TIA, Transitorisch ischämische Attacke

3.3.1 Vorhofflimmern

Insgesamt war bei 168 Patienten ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte bekannt (15,7%), unabhängig davon ob es paroxysmal oder persistierend war. Bei 99 Patienten (9,2%) konnte während des stationären Aufenthaltes ein Vorhofflimmern festgestellt werden, wobei dies bei 22 Patienten die Erstdiagnose eines VHF darstellte. Das Aufnahme-EKG zeigte ein Vorhofflimmern bei 94 Patienten (8,8%) auf, wovon es sich bei 18 Patienten um die Erstdiagnose handelte. Im Langzeit-Elektrokardiogramm über 24 Stunden konnte bei insgesamt neun Patienten (2,0%) ein Vorhofflimmern festgestellt werden. Von diesen neun Patienten war bei einem

Patienten ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte bekannt und fünf andere Patienten fielen bereits im Aufnahme-EKG mit einem neuen Vorhofflimmern auf. Bei zwei Patienten war die doppelte Elektrokardiographie zur Klärung einer fraglichen Schrittmacherindikation bei Bradyarrhythmia absoluta durchgeführt worden. Somit ermöglichte der Einsatz des LZ-EKGs schlussendlich die zusätzliche Diagnostik von drei Patienten mit Vorhofflimmern.

Patienten mit einem während des stationären Aufenthaltes entdeckten Vorhofflimmern waren älter (80 vs. 69 Jahre; $p < 0,001$), hatten häufiger einen arteriellen Hypertonus (90 vs. 73%; $p < 0,001$), einen Diabetes mellitus (31,6 vs. 21,8%; $p = 0,03$) oder einen Hirninfarkt (41 vs. 21%; $p < 0,001$) in der medizinischen Vorgeschichte als Patienten ohne VHF. Erstere Gruppe wies zudem häufiger Paresen (48 vs. 34%; $p = 0,006$) oder Aphasie (32 vs. 22%; $p = 0,015$) und seltener Sensibilitätsstörungen (20 vs. 34%; $p = 0,005$) als TIA-Symptomatik auf (siehe Tabelle 11). Die laborchemischen Untersuchungen zeigten, dass die Patientengruppe mit einem VHF während des Krankenhausaufenthaltes häufiger eine Erhöhung des Aufnahmeblutzuckers oder des CRP und seltener eine Cholesterinerhöhung über 5,1 mmol/l oder eine Erhöhung des LDL über 2,6 mmol/l aufwiesen (Tabelle 12).

Die logistische Regressionsanalyse zeigte eine Assoziation zwischen während des Krankenhausaufenthaltes aufgetretenen Vorhofflimmerns und folgenden Faktoren auf: Alter über 65 Jahre (OR=21,1; 95%-CI: 2,9-155,3; $P = 0,003$) und Glucose bei Aufnahme über 6,05 mmol/l (OR=2,0; 95%-CI: 1,1-3,6; $P = 0,03$). Zudem war eine Tendenz zu einem Zusammenhang mit einem Hypertonus oder einem Hirninfarkt in der Vorgeschichte zu erkennen, die jedoch bei einem Signifikanzniveau von $< 5\%$ nicht signifikant war.

3.3.1.1 Outcome

Das Auftreten von Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes hatte keinen signifikanten Effekt auf die erfassten Outcome-Parameter. Weder die Re-TIA-Rate (5,8% vs. 4,2%, $P = 0,4$), die Hirninfarktrate (2,8% vs. 2,8%; $P = 1,0$), noch die Mortalität (0 vs. 1,8; $P = 0,5$) wiesen signifikante Unterschiede auf.

Auch hatten Patienten mit Vorhofflimmern, unabhängig ob es in der Vorgeschichte oder nur während des stationären Aufenthaltes präsent war, gegenüber Patienten

ohne Vorhofflimmern keine höhere Mortalität (2,3% vs. 1,4%; $P=0,6$) oder höhere Hirninfarktraten (5,3% vs. 2,2%; $P=0,1$).

3.4 Transösophageale Echokardiographie

Eine Transösophageale Echokardiographie wurde bei 288 Patienten (26,9%) durchgeführt. Die Durchschnittszeit zwischen Aufnahme und Durchführung der TEE betrug 6,2 Tage (SD 2,3) und zwischen Durchführung und Krankenhausentlassung 1,3 Tage (Median 1,0; SD 1,7). Die Aufenthaltsdauer war bei Patienten mit einer TEE im Durchschnitt um ca. zwei Tage länger als bei Patienten ohne TEE. Ersterer Gruppe wurde jedoch auch öfter auf der Stroke-Unit behandelt und bekam zudem eine umfangreichere Diagnostik; so wies diese Gruppe eine höhere Rate an durchgeführten cMRT mit DWI, LZ-EKG oder Duplexsonographien auf.

Patienten mit einer TEE im Laufe des stationären Aufenthaltes waren im Durchschnitt signifikant jünger, hatten häufiger Sensibilitätsstörungen als Symptom der TIA und seltener ein bekanntes Vorhofflimmern oder einen Hirninfarkt in der medizinischen Vorgeschichte als Patienten ohne TEE (siehe Tabelle 4).

Eine Prämedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien war seltener in der TEE-Patientengruppe. Bei Entlassung bekamen 20 Patienten eine orale Antikoagulation. Das Outcome hinsichtlich Hirninfarkt (1,9 vs. 3,0%; $P=0,8$), TIA (5,0 vs. 3,9%; $P=0,8$) oder Mortalität (0,9 vs. 1,8%; $P=0,7$) zeigte im Vergleich der Patienten mit TEE gegenüber den Patienten ohne TEE keinen signifikanten Unterschied im 90-Tages-Intervall nach der Krankenhausentlassung.

Tabelle 4: Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Transösophageale Echokardiographie

	TEE		p-Wert
	Ja (n=288)	Nein(n=783)	
Geschlecht (männlich)	120 (51,5)	312 (49,8)	0,7
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	66,8 (12,4)	71,3 (13,4)	<0,001
Alter > 65 Jahre	181 (62,8)	571 (72,9)	0,001
TIA-Symptome			
Amaurosis fugax	14 (4,9)	42 (5,4)	0,8
Fazialisparese	49 (17,0)	139 (17,8)	0,8
Dysarthrie	56 (19,4)	142 (18,2)	0,6
Aphasie	64 (22,2)	176 (22,5)	0,9
Parese	105 (36,5)	269 (34,4)	0,5
Sensibilitätsstörung	111 (39,1)	240 (30,9)	0,012
Schwindel	70 (24,7)	156 (20,0)	0,1
Anderweitige Sehstörung	42 (14,7)	96 (12,4)	0,3
Symptomdauer, Minuten (median; SD)	102 (260)	102 (282)	1,0
Symptomdauer<1 Stunde	108 (46,4)	257 (41,7)	0,2
Vorerkrankungen			
Hypertension	211 (73,3)	586 (75,0)	0,6
Hypercholesterinämie	94 (32,6)	251 (32,2)	0,9
Myokardinfarkt	20 (7,0)	53 (6,8)	0,9
Diabetes mellitus	63 (1,7)	178 (22,8)	0,8
Vorhofflimmern	5 (1,7)	163 (20,8)	<0,001
Hirninfarkt	43 (15,1)	199 (25,5)	<0,001
Diagnostik			
cCT	284 (98,6)	766 (97,8)	0,4
cMRT	134 (46,5)	222 (28,4)	<0,001
LZ-EKG	250 (86,8)	194 (24,8)	<0,001
Duplexsonographie	232 (99,6)	594 (94,7)	0,001
Medikamente vor TIA			
Thrombozytenaggregationshemmer	91 (32,3)	309 (40,6)	0,015
Orale Antikoagulation	4 (1,4)	130 (16,7)	<0,001
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	8,3 (2,3)	6,0 (1,5)	<0,001
Stroke-Unit Aufenthalt	248 (86,1)	577 (73,9)	<0,001
Stroke-Unit Aufenthaltsdauer, Tage (SD)	1,7 (1,3)	1,9 (1,5)	0,2
Komplikationen			
Hirninfarkt	0 (0)	1 (0,9)	0,2
Re-TIA	11 (3,8)	16 (2,0)	0,1
Medikamente bei Entlassung			
Thrombozytenaggregationshemmer	268 (93,1)	606 (77,6)	<0,001
Orale Antikoagulation	20 (6,9)	187 (23,9)	<0,001

Abkürzungen: TEE, Transösophageale Echokardiographie; cCT, kraniale Computertomographie; cMRT, kraniale Magnetresonanztomographie; LZ-EKG, Langzeit-Elektrokardiographie; TIA, Transitorisch ischämische Attacke

3.4.1 Befunde

Bei 133 von 288 Patienten (47,8%) konnte eine pathologische Veränderung in der TEE aufgedeckt werden. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Pathologien.

Tabelle 5: Pathologien in der TEE

TEE Patienten	288
Patienten mit pathologischen Befunden in der TEE	133 (47,8)
Thrombogener Aortenbogen	36 (12,8)
Grad1	2
Grad2	1
Grad3	8
Grad4	8
Grad5	17
PFO	71 (24,9)
Vorhofseptumaneurysma	13 (4,6)
Aortenklappeninsuffizienz	41 (14,7)
Grad 1	32
Grad 2	5
Unbekannt	4
Aortenklappenstenose	5 (1,8)
Grad 1	2
Grad 2	2
Unbekannt	1
Kardiomyopathie	0 (0)
Fibrom	1 (0,3)

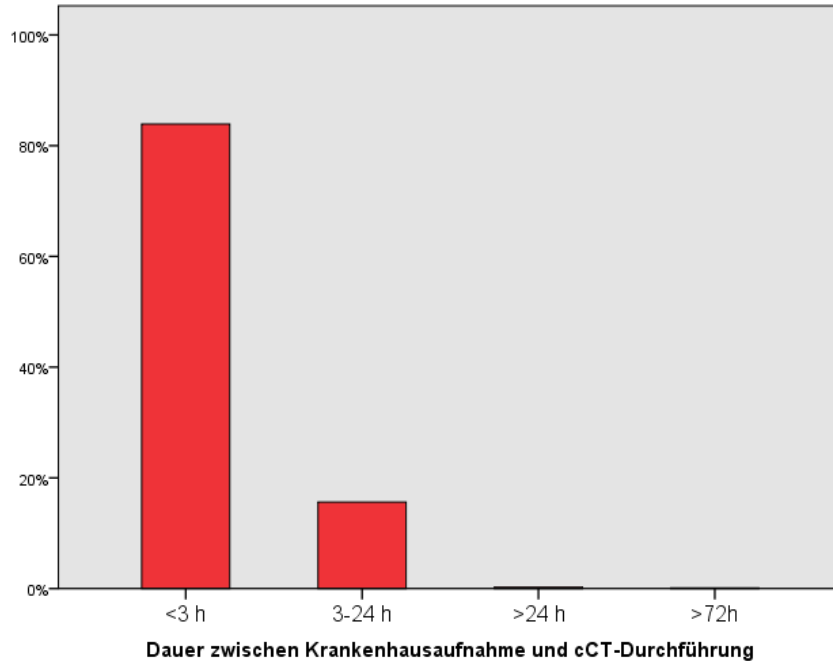
Abkürzungen: TEE, Transösophageale Echokardiographie; PFO, persistierendes Foramen ovale

Die Transösophageale Echokardiographie erbrachte die Indikation für einen operativen Eingriff bei einem Patienten. Eine neue orale Antikoagulation wurde bei 17 Patienten angesetzt; ein Patient hiervon wies auch ein Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes auf. Bei einem Patienten wurde die orale Antikoagulation abgesetzt. Somit führten die TEE-Ergebnisse bei 18 Patienten (6,3%) zu einer Therapieänderung.

3.5 Kranielle Bildgebung

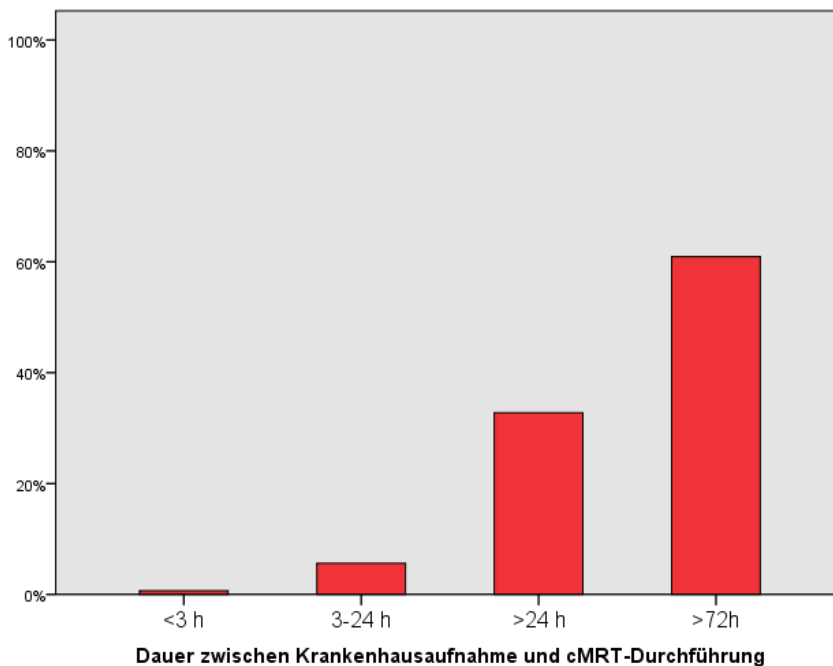
1050 Patienten (98%) erhielten eine cCT während des Klinikaufenthaltes. 356 Patienten (33,2%) erhielten eine cMRT-Untersuchung einschließlich einer DWI-Sequenz. Das Gros der cCT-Untersuchungen geschah kurz nach der Aufnahme, wohingegen eine cMRT häufig erst nach drei Tagen durchgeführt wurde (siehe Abbildungen 11 und 12). Im Durchschnitt vergingen 95,4 Stunden (Median 90,5; SD 53,4) bis zur Durchführung der cMRT.

Abbildung 11: Dauer bis zur cCT



Die Werte der Ordinate entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten.
Abkürzung: cCT, kraniale Computer-Tomographie

Abbildung 12: Dauer bis zur kranialen MRT



Die Werte der Ordinate entsprechen den prozentualen Anteilen an den Patienten.
Abkürzung: MRT, Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Eine cMRT-Untersuchung wurde häufiger bei jüngeren Patienten (62,9 vs. 73,7 Jahre; $p < 0,001$), bei Schwindel (34,4 vs. 14,8%; $p < 0,001$) oder Sensibilitätsstörungen (37,2 vs. 31,1%; $p = 0,046$) als TIA-Symptomatik durchgeführt (siehe Tabelle 13). Diese Patientengruppe wies seltener Paresen

(25,6 vs. 39,6%; $p < 0,001$) oder Aphasien (16,3 vs. 25,5%; $p = 0,001$) als Symptome der TIA auf. Außerdem gab es seltener einen Hypertonus (65,3 vs. 79,2%; $p < 0,001$) oder Vorhofflimmern (5,6 vs. 20,7; $p < 0,001$) in der medizinischen Vorgeschichte. Deutlich wurde zudem die umfassendere Diagnostik bei der Patientengruppe mit einer cMRT; so wurde bei ihnen häufiger eine Duplexsonographie, ein LZ-EKG, ein TEE oder ein EEG durchgeführt. Das Outcome innerhalb eines 90-Tages-Intervalles nach Krankenhausentlassung zeigte keine signifikanten Unterschiede bei beiden Gruppen.

3.6 Outcome

Der stationäre Aufenthalt der Patienten dauerte im Durchschnitt 6,6 Tage. 825 Patienten (77,2%) wurden initial auf der Stroke Unit stationär behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Stroke Unit betrug 1,8 Tage. Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erlitten 27 Patienten (2,5%) eine Re-TIA sowie sieben Patienten (0,7%) einen Hirninfarkt; in einem Fall kam es periinterventionell beim Stenting der A. carotis interna zu dem Hirninfarkt. Während des akuten Krankenhausaufenthaltes aufgrund der TIA kam es zu keinem Todesfall.

Bei 406 Patienten (37,9%) konnten Outcome-Daten nach Beendigung des Krankenhausaufenthaltes erfasst werden. Eine erneute stationäre Aufnahme im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, innerhalb von 90 Tagen nach der Krankenhausentlassung erfolgte bei 78 Patienten (18,8%). Hiervon wurden 40 Patienten (51,3%) auf einer neurologischen Station, 19 Patienten (24,4%) auf einer internistischen und zwölf Patienten (15,4%) auf einer chirurgischen Station wiederaufgenommen. Die restlichen Aufnahmen verteilten sich auf andere Fachdisziplinen.

Innerhalb des 90-Tages-Intervalles nach der Krankenhausentlassung erlitten 16 Patienten (4,2%) eine Re-TIA. Elf Patienten (2,7%) erlitten einen Hirninfarkt; sieben Patienten (1,6%) verstarben.

3.7 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei TIA-Patienten die Bedeutung kardiovaskulärer Diagnostik zu evaluieren sowie Risikofaktoren für einzelne Ätiologien zu ermitteln. Mit der Studie wurde erstmals eine große konsekutive Patientenanzahl (N=1071) mit einer TIA nach der gewebebasierten Definition analysiert. Bei 64 Patienten konnte eine symptomatische Carotisstenose nachgewiesen werden; es bestand eine Assoziation zwischen einer symptomatischen Carotisstenose und folgenden Faktoren: männliches Geschlecht, Extremitäten-Paresen, Amaurosis fugax und vorheriger Hirninfarkt. Patienten mit Schwindel als Symptomatik wiesen seltener eine symptomatische Carotisstenose auf. Während das interhospitaläre Hirninfarktrisiko erhöht war, ergab sich kein signifikanter Unterschied im Outcome nach der Krankenhausentlassung. Bei 99 Patienten konnte während des stationären Aufenthaltes ein Vorhofflimmern festgestellt werden, welches eine Assoziation mit folgenden Faktoren aufwies: Alter über 65 Jahre und erhöhter Blutglukosespiegel bei Aufnahme.

Sieben Patienten erlitten einen Hirninfarkt während des Krankenhausaufenthaltes. Daten über einen poststationären Verlauf wurden bei 406 Patienten erfasst. Elf Patienten erlitten einen Hirninfarkt und sieben Patienten starben in einem Zeitraum von 90 Tagen nach der Krankenhausentlassung.

4 Diskussion

4.1 Symptomatische Carotisstenosen

Extrakranielle Stenosen der hirnversorgenden Gefäße gelten als eine der wichtigsten Ursachen für eine TIA. In dieser Studie konnte bei 64 Patienten (7,7%) eine symptomatische Carotisstenose als Ursache der TIA festgestellt werden. Dieses Ergebnis ähnelt dem vorheriger Studien, die bei 7% der Patienten mit ischämischen Schlaganfällen eine ursächliche symptomatische Carotisstenose fanden [95,99]. Andere Studien hingegen beschrieben jedoch Makroangiopathien der supraaortalen Arterien als verantwortlich in bis zu 18% aller ischämischen zerebralen Ereignisse [40,75]. In dieser Studie war bei ca. 20% der Patienten mit einer sCS ein Vorhofflimmern vorbekannt, welches neben der Artherosklerose eine weitere mögliche Ursache der TIA darstellte. Männliche Patienten stellten den Hauptteil der Patienten mit sCS dar. Diese Geschlechterdifferenz kann anhand der erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren wie u.a. Adipositas und Nikotinabusus beim männlichen Geschlecht erklärt werden [40,53,60]. Die höhere Inzidenz von Amaurosis fugax oder Paresen als TIA-Symptomatik bei Patienten mit sCS kann durch die Versorgungsgebiete der A. carotis interna erklärt werden. Diese versorgt sowohl die Retina und den N. opticus mit Blut, was bei Ischämie zu einer Amaurosis fugax führen kann. Eine Ischämie im Bereich des Gyrus praecentralis, auch Versorgungsgebiet der A. carotis interna, kann hingegen eine Parese zur Folge haben. Einen Erklärungsansatz für die geringe Anzahl von Patienten mit Schwindel als TIA-Symptomatik und sCS kann darin liegen, dass zumeist Ischämien im Versorgungsgebiet der Aa. vertebrales bzw. der A. basilaris zu Schwindel bei einer TIA führen. Andere mit sCS assoziierte Faktoren waren eine Symptombdauer unter einer Stunde und Schlaganfälle in der medizinischen Vorgeschichte. Interessanterweise war kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten mit oder ohne sCS festzustellen.

Eine rasche Durchführung einer Duplexsonographie der Carotiden scheint somit besonders bei männlichen Patienten mit Amaurosis fugax oder Paresen bzw. mit einem Hirninfarkt in der Vorgeschichte indiziert zu sein. Obgleich Schwindel als TIA-Symptom selten bei Patienten mit sCS vorkommt, ist auch hier eine

Duplexsonographie indiziert. Dabei liegt der Hauptfokus jedoch auf der A. basilaris bzw. den Aa. vertebrales.

Die bei Patienten mit sCS während des stationären Aufenthaltes festgestellte signifikant höhere Hirninfarktrate deutet auf die Notwendigkeit eines schnellen Therapiebeginnes nach Symptombeginn hin, um das Risiko für Schlaganfälle, Tod oder Behinderung durch einen Hirninfarkt zu reduzieren.

Abhängig vom Patientenalter und den Vorerkrankungen besteht die Indikation für eine invasive Therapie. Bei einer sCS wird in der Regel eine Revaskularisation der betroffenen A. carotis interna zu einem frühen Zeitpunkt angestrebt. Vorherige Studien empfahlen die Durchführung der Revaskularisation innerhalb der ersten Woche nach Krankenhausaufnahme zur Reduktion des Hirninfarktrisikos [63,94]. In dieser Studie betrug die Durchschnittszeitdauer zwischen Aufnahme und Durchführung einer Revaskularisation sechs Tage und die Revaskularisationsrate war mit 30% relativ gering. Mögliche Gründe für die geringe Revaskularisationsrate waren folgende:

- kompetitive Ursachen der TIA wie ein präsenes Vorhofflimmern neben der sCS
- hohe Mortalitätsrate bei Revaskularisation bei älteren Patienten [24] und deswegen Entscheidung für ein konservatives Therapieregime mit Thrombozytenaggregationshemmern und hohen Statindosen
- Kontraindikation (u.a. akute pathologische Blutungen, Leberfunktionsstörungen) für die anschließende notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung über mindestens vier Wochen
- Entscheidung für eine Intervention zu einem späteren Zeitpunkt bzw. nach Entlassung und somit keine Erfassung in dieser Studie

Die erhöhte Mortalität innerhalb eines 90-Tage-Intervalles nach der Krankenhauserlassung bei Patienten mit einer sCS kann in der erhöhten Prävalenz der Morbidität sowie der Häufigkeit begründet liegen. Zusätzlich war das häufigere Auftreten von Schlaganfällen sowohl in der medizinischen Vorgeschichte als auch während des Krankenhausaufenthaltes ein Hinweis auf die erhöhte Morbidität in dieser Patientengruppe.

4.2 Elektrokardiographie

Da Vorhofflimmern eine der Hauptursachen eines zerebral ischämischen Ereignisses darstellt [7], obliegt dessen Detektion einer hohen Priorität. Längere elektrokardiographische Überwachungszeiträume erhöhen die Detektionschance von intermittierendem Vorhofflimmern beträchtlich [41]. So konnte bei einem hohen Anteil von Patienten mit unklarer Ätiologie einer TIA/ eines Hirninfarktes ein intermittierendes Vorhofflimmern als ursächlich gefunden werden [86].

In dieser Studie erhielten fast alle Patienten ein Aufnahme-EKG und ca. 40% ein LZ-EKG während des stationären Aufenthaltes als ein Teil der TIA-Evaluation. Die Aufdeckrate von Vorhofflimmern mittels des EKG bei Aufnahme betrug 8,8%. Das Langzeit-EKG deckte bei 2,0% der Patienten ein Vorhofflimmern auf, was vergleichbar mit anderen Studien ist, welche die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen inklusive TIA untersucht haben [41]. Im Gegensatz zu der Studie von Grond et. al war in dieser Arbeit ein in der medizinischen Vorgeschichte aufgetretenes Vorhofflimmern kein Ausschlusskriterium. Bei Betrachtung der Patienten ohne bisher bekanntes Vorhofflimmern und mit einem unauffälligen Aufnahme-EKG, sinkt die Vorhofflimmerdetektionsrate des LZ-EKG auf 0,7%, da nur bei drei Patienten ein komplett neues Vorhofflimmern aufgedeckt wurde. Ein Unterschied hinsichtlich der Hirninfarktrate bzw. Mortalität innerhalb eines 90-Tages-Intervalls nach Entlassung konnte nicht nachgewiesen werden. Da Patienten mit einem LZ-EKG im Durchschnitt zwei Tage länger blieben und eine längere elektrokardiographische Überwachung häufiger paroxysmales Vorhofflimmern detektiert als ein reguläres 24-h-EKG [37,50,81,86,90], ist es fragwürdig, ob die Durchführung eines LZ-EKG während des stationären Aufenthaltes gegenüber eines ambulanten länger dauernden elektrokardiographischen Monitorings kurz nach der Krankenhausentlassung favorisiert werden sollte. Dem muss die Wahrscheinlichkeit einer schnellen ambulanten Anbindung gegenüber gestellt werden. Zudem wird dafür das Vorhandensein von entsprechender monitorfähiger Hardware vorausgesetzt. Laut einer Studie des Wissenschaftlichen Institutes der Privaten Krankenversicherung von 2012 betrug die Wartezeit auf einen Facharzttermin in Deutschland bei 83% der Befragten weniger als einen Monat [33]. Hingegen kam eine von der AOK Rheinland/ Hamburg initiierten

Stichprobenartige Telefonumfrage zu weitaus längeren Wartezeiten bei Patienten mit einer gesetzlichen Krankenversicherung [110]. Eine Objektivierbarkeit der Ergebnisse scheint bei möglichem Eigeninteresse der Auftraggeber der Arbeiten nur eingeschränkt möglich zu sein. Bei Beurteilung der Wartezeit auf einen Facharzttermin muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass eine poststationäre Anbindung häufig in einem engeren Zeitrahmen möglich ist.

Die logistische Regressionsanalyse deckte eine Korrelation zwischen Vorhofflimmern und zunehmendem Alter und erhöhtem Blutglukosewert bei Aufnahme auf. Ähnliche Faktoren wurden neben anderen bei vorherigen Studien als Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern bereits beschrieben [55,76]. In dieser Studie wurde jedoch nicht die Nüchternglukose, sondern der Glukosewert bei Aufnahme untersucht.

Das Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb des Krankenhausaufenthaltes hatte in der hier vorgestellten Studie keinen eindeutigen Einfluss auf das Outcome; das Hirninfarkttrisiko war in dieser Patientengruppe nicht erhöht. Einen Erklärungsansatz dafür bietet die suffiziente Hirninfarktprophylaxe durch Verhinderung der Thrombusentstehung bei Vorhofflimmern mithilfe von oralen Antikoagulantien [45]. Die NOAK (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) stellen eine Alternative zu Phenprocoumon und Warfarin dar und bieten Vorteile in der schnelleren Wirksamkeit [31]. Zudem erfordern die NOAK keine regelmäßigen Blutentnahmen beim Arzt zwecks Erfassung der Blutgerinnung mittels Quick-Wert oder INR. Dies könnte eine höhere Compliance zur Folge haben, was die Hirninfarktrate weiter senken ließe. Bei Aufnahme hatten nur die Hälfte der Patienten mit einem Vorhofflimmern in der Vorgeschichte eine Medikation mit oralen Antikoagulantien, während nach Entlassung aus dem Krankenhaus dreiviertel der Patienten eine orale Antikoagulation erhielt. Diese Zunahme lässt sich möglicherweise mit einer Erhöhung des CHA₂DS₂-VASc-Scores im Rahmen der transitorischen Ischämie erklären, die alleine mit einem Punktwert von 2 bei einem Vorhofflimmern die Indikation für eine Antikoagulation stellt. Dass nicht alle Patienten mit einem VHF bei Entlassung eine Antikoagulation verordnet bekamen, mag an den Kontraindikationen (Malignomerkrankungen, hohe Sturzgefahr etc.) und teils erheblichen Nebenwirkungen wie eine starke Erhöhung des Blutungsrisikos der Medikamente gelegen haben. Trotzdem bleibt Vorhofflimmern

ein Risikofaktor für eine erhöhte kardial bedingte Mortalität, z.B. durch Linksherzinsuffizienz [4,93]; auch wenn sich innerhalb eines 90-Tages-Intervalles nach Krankenhaus-entlassung in dieser Studie keine Mortalitätsunterschiede aufzeigten.

4.3 Transösophageale Echokardiographie

Die häufigste entdeckte Pathologie mittels TEE stellte das persistierende Foramen ovale dar, was bei knapp einem Viertel der Patienten existent war und somit Ergebnisse anderer Studien widerspiegelt [42,47]. Jedoch wird bei jungen Patienten mit einem Hirninfarkt unklarer Genese von einer weitaus höheren Inzidenz ausgegangen [47]. Während das PFO alleine schon einen Risikofaktor für das Auftreten eines Hirninfarkts darstellen kann, so ist bei Kombination mit einem atrialen Septumaneurysma das Hirninfarkttrisiko exponentiell erhöht [70].

Aufgrund des Einsatzes der TEE kam es zu einer Therapieänderung bei 18 der untersuchten Patienten. Diese Gruppengröße war zu gering, um mittels statistischer Analyse verlässliche Risikofaktoren für eine Therapieänderung bei pathologischen Befunden in der TEE zu bestimmen. Studien zur Inzidenz von Therapieänderungen aufgrund einer TEE bei TIA- oder Hirninfarktpatienten berichten von Raten zwischen 5-10% [23,46,91] und entsprechen somit den Ergebnissen dieser hier präsentierten Studie. In Anbetracht der um zwei Tage längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und der relativ geringen Therapieänderungsrate von 6,3% bleibt die Frage der Notwendigkeit einer stationären Durchführung der TEE ungeklärt. Einige Studien empfehlen ebenjene bei unklarer Ätiologie des zerebralen Ereignisses [74]. Weiterführende Studien mit größeren Kollektiven könnten Risikofaktoren für spezifische mit der TEE diagnostizierbare kardiovaskuläre Pathologien herausstellen, so dass Risikopatienten bereits stationär eine kardiale Diagnostik mittels TEE erfahren. Zur Ermittlung des optimalen Untersuchungszeitpunktes bedarf es der Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie.

4.4 Kranielle Bildgebung

Fast alle Patienten erhielten eine kranielle Bildgebung in der Universität zu Lübeck. Bei einem geringen Anteil von Patienten wurde eine auswärtige kranielle Bildgebung nach der TIA durchgeführt bevor sie nach Lübeck überwiesen wurden. 1050 Patienten (98%) erhielten eine cCT, ca. ein Drittel erhielt eine cMRT mit DWI. Trotz geringerer Detektionschance einer kleinen, frischen Ischämie in der cCT [71], wurde diese häufig als alleinige kranielle Bildgebung durchgeführt. Ursächlich hierfür mögen die Möglichkeit eines schnellen Ausschlusses einer akuten intrakraniellen Blutung, weniger Kontraindikationen und die höhere Verfügbarkeit im Vergleich zu einer cMRT sein. Knapp 84% der Patienten erhielten eine cCT innerhalb von drei Stunden; bei über 99% fand die Durchführung innerhalb der ersten 24 Stunden statt. Ein Einfluss auf das Outcome zeigte sich nicht innerhalb eines 90-Tages-Intervalles nach Krankenhausentlassung.

4.5 Hirninfarktrisiko

Die Hirninfarktrate war sowohl interhospitalär als auch innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung mit 0,7% bzw. 2,7% im Vergleich zu anderen Studien gering. Die niedrigen Hirninfarktraten nach der TIA können zum einen auf eine rasche und adäquate Therapieeinleitung zurückgeführt werden. Diese erbrachte bereits in vorherigen Studien eine immense Reduktion der Hirninfarktrate [84,98]. Zusätzlich ist ein Einfluss der neuen gewebebasierten Definition der TIA denkbar. Patienten mit transientser neurologischer Symptomatik und Infarktnachweis in der kraniellen Bildgebung werden von der neuen TIA-Definition ausgeschlossen. Da diese jedoch eine höhere Hirninfarktrate aufweisen [5,19,36], wird durch deren Ausschluss das Hirninfarktrisiko für die TIA-Patienten sinken. Mögliche Risikofaktoren wurden aufgrund der geringen Quantität nicht bestimmt. Zur Abschätzung des Hirninfarktrisikos nach einer stattgehabten TIA wird häufig der ABCD2- Score verwendet, dessen Vorhersagewert in verschiedenen Studien jedoch sehr inkonsistent ist [97] und somit in dieser Studie nicht zu einer Risikoabschätzung angewandt wurde.

4.6 Mortalität

Die 90-Tages Mortalitätsrate nach Krankenhausentlassung war im Vergleich zu anderen Studien mit 1,6% gering [58]. Die genauen Todesursachen konnten nicht erfasst werden. In Anbetracht der geringen Gruppengröße von sieben Patienten ist eine adäquate Analyse möglicher Risikofaktoren nicht möglich. Zudem erfolgte keine Erfassung der Prävalenz von häufig zum Tode führenden Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, malignen Erkrankungen, Erkrankungen des Atmungssystems sowie Entzündungen.

4.7 Studienstärken

Diese Studie war die erste Studie, die eine relativ große Patientenkohorte mit einer TIA nach der gewebebasierten Definition untersucht hat. Durch die Erfassung einer Vielzahl von Variablen zu den Vorerkrankungen, der Medikation, der Diagnostik, der Therapie und dem Outcome konnte ein umfassendes Bild des Patientenkollektives gezeichnet werden. Sowohl die Inzidenz als auch die Risikofaktoren für Vorhofflimmern und symptomatische Carotisstenosen wurden hier zum ersten Mal bei Patienten mit der gewebebasierten Definition einer TIA beschrieben. Die hier ermittelten Risikofaktoren für spezifische Ätiologien der TIA können ohne großen Aufwand im Stationsalltag erfasst werden und ermöglichen so eine zielgerichtete und schnelle Diagnostik.

4.8 Studienschwächen

Eine methodische Schwäche dieser Studie ist der Häufigkeitsunterschied beim Einsatz der cMRT- und der cCT-Untersuchungen. Durch die geringere Infarktsensitivität in der cCT im Vergleich zur cMRT könnten Patienten in die Studie aufgenommen worden sein, bei denen in der cMRT ein Ischämieareal aufgezeigt worden wäre. Dies könnte zu einem Bias führen. Jedoch spiegelt diese Studie den realen Krankenhausalltag wider, wo aus verschiedenen Gründen nicht jeder TIA-Patient eine cMRT- Untersuchung bekommt (siehe Abschnitt 1.5).

5 Zusammenfassung

Die Transitorische ischämische Attacke (TIA) ist ein relativ häufiges Krankheitsbild mit einer heterogenen Ätiopathogenese. Aufgrund eines erhöhten Hirninfarkttrisikos nach einer TIA steht eine rasche Abklärung der Ätiologie im Vordergrund. Zu diesem Zweck wurden in dieser Studie Risikofaktoren für häufige Ursachen einer TIA ermittelt und das diagnostische Potential von unterschiedlichen technischen Untersuchungsmethoden im Krankenhaus untersucht. Erstmals wurde hierzu die gewebebasierte Definition der TIA benutzt, die im Gegensatz zur zeitbasierten Definition den Ausschluss eines zerebralen Infarktes in der kraniellen Bildgebung erfordert.

Im Rahmen dieser Studie wurden alle Patienten die mit einer TIA stationär behandelt worden sind in einem Untersuchungszeitraum von über 47 Monaten prospektiv in diese Monocenter-Studie eingeschlossen. Erfasst wurden u.a. epidemiologische Basisdaten, Vorerkrankungen, Medikation, Symptome, Laborparameter, weitere technische Diagnostik, Therapie und das Outcome über 90 Tage, v.a. hinsichtlich Hirninfarkt und Mortalität.

Insgesamt 1071 Patienten erfüllten die Studienkriterien. Bei 64 Patienten konnte eine symptomatische Carotisstenose nachgewiesen werden. Als Risikofaktoren hierfür konnten in der logistischen Regressionsanalyse folgende Faktoren bestimmt werden: männliches Geschlecht, Amaurosis fugax, Parese, Hirninfarkt in der Anamnese. Patienten mit Schwindel als Symptomatik wiesen seltener eine symptomatische Carotisstenose auf. Zudem war das interhospitaläre Hirninfarkttrisiko von Patienten mit symptomatischer Carotisstenose erhöht. Patienten mit einer Carotisstenose wiesen außerdem eine erhöhte Mortalität im 90-Tages-Intervall nach der Krankenhausentlassung auf.

Bei 99 Patienten wurde ein Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen. Die Durchführung eines Langzeit-EKG (LZ-EKG) erbrachte bei neun Patienten den Nachweis eines Vorhofflimmerns; lediglich bei drei Patienten war dies die Erstdiagnose. In dieser Studie konnte eine Assoziation zwischen Vorhofflimmern und einem Alter über 65 Jahre sowie einem erhöhten Glukosewert bei Aufnahme nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich eine Tendenz zur

Assoziation mit einer arteriellen Hypertonie sowie einem vorherigen Hirninfarkt. Ein Einfluss auf das Outcome innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung aus der akuten stationären Behandlung ließ sich nicht nachweisen.

Die Transösophageale Echokardiographie (TEE) deckte bei 47,8% der untersuchten Patienten eine Pathologie auf und führte bei 6,3% zu einer Änderung des Therapieregimes.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass bei einem Verdacht auf eine symptomatische Carotisstenose aufgrund des erhöhten Hirninfarkttrisikos schnellstmöglich eine Duplexsonographie sowie eine adäquate Therapie eingeleitet werden sollte. Sowohl das LZ-EKG als auch die TEE erbrachten zusätzliche direkte Informationen über die Ursache der TIA und führten zu einer Änderung der Sekundärprophylaxe, um einen drohenden Hirninfarkt zu verhindern. Da beide Untersuchungen zu einer signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes um ca. 2-3 Tage führten ohne einen ersichtlichen Einfluss auf das interhospitaläre oder posthospitaläre Outcome über 90 Tage zu haben, bleibt es weiterhin unklar ob diese Untersuchungen während des initialen Krankenhausaufenthaltes durchgeführt werden sollen. Zur Klärung dieser Frage bedarf es der Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien.

6 Literaturverzeichnis

- [1] H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle, J. Biller, B.B. Love, D.L. Gordon, E.E. Marsh, Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke J. Cereb. Circ.* 24 (1993) 35–41.
- [2] H.P. Adams, G. del Zoppo, M.J. Alberts, D.L. Bhatt, L. Brass, A. Furlan, R.L. Grubb, R.T. Higashida, E.C. Jauch, C. Kidwell, P.D. Lyden, L.B. Morgenstern, A.I. Qureshi, R.H. Rosenwasser, P.A. Scott, E.F.M. Wijdicks, American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups, Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists, *Stroke J. Cereb. Circ.* 38 (2007) 1655–1711.
- [3] M.I. Aguilar, R. Hart, Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2005) CD001927.
- [4] R.G. Aleong, W.H. Sauer, G. Davis, M.R. Bristow, New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression, *Am. J. Med.* 127 (2014) 963–971.
- [5] M. Al-Khaled, J. Eggers, MRI findings and stroke risk in TIA patients with different symptom durations, *Neurology.* 80 (2013) 1920–1926.
- [6] P. Amarenco, P.C. Lavallée, J. Labreuche, G.W. Albers, N.M. Bornstein, P. Canhão, L.R. Caplan, G.A. Donnan, J.M. Ferro, M.G. Hennerici, C. Molina, P.M. Rothwell, L. Sissani, D. Školoudík, P.G. Steg, P.-J. Touboul, S. Uchiyama, É. Vicaut, L.K.S. Wong, TIAregistry.org Investigators, One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke, *N. Engl. J. Med.* 374 (2016) 1533–1542.
- [7] M. Amort, F. Fluri, F. Weisskopf, H. Gensicke, L.H. Bonati, P.A. Lyrer, S.T. Engelter, Etiological classifications of transient ischemic attacks: subtype classification by TOAST, CCS and ASCO--a pilot study, *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 33 (2012) 508–516.
- [8] H. Ay, W.J. Koroshetz, T. Benner, M.G. Vangel, O. Wu, L.H. Schwamm, A.G. Sorensen, Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?, *Ann. Neurol.* 57 (2005) 679–686.
- [9] T. Back, Y. Winter, C. Wolfram, O. Schöffski, R. Dodel, Langzeitkrankheitskosten 4 Jahre nach Schlaganfall oder TIA in Deutschland, *Aktuelle Neurol.* 35 (2008).
- [10] C. Bae, M. Szuchmacher, J.B. Chang, Comparative Review of the Treatment Methodologies of Carotid Stenosis, *Int. J. Angiol. Off. Publ. Int. Coll. Angiol. Inc.* 24 (2015) 215–222.

- [11] K.A. Bauer, Pros and cons of new oral anticoagulants, *ASH Educ. Program Book*. 2013 (2013) 464–470.
- [12] L.H. Bonati, P.J. Nederkoorn, Clinical Perspective of Carotid Plaque Imaging, *Neuroimaging Clin. N. Am.* 26 (2016) 175–182.
- [13] J.J. Boyle, Macrophage Activation in Atherosclerosis: Pathogenesis and Pharmacology of Plaque Rupture, *Curr. Vasc. Pharmacol.* 3 (2005) 63–68.
- [14] W. Brinjikji, J. Huston, A.A. Rabinstein, G.-M. Kim, A. Lerman, G. Lanzino, Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability, *J. Neurosurg.* 124 (2016) 27–42.
- [15] T.G. Brott, R.W. Hobson, G. Howard, G.S. Roubin, W.M. Clark, W. Brooks, A. Mackey, M.D. Hill, P.P. Leimgruber, A.J. Sheffet, V.J. Howard, W.S. Moore, J.H. Voeks, L.N. Hopkins, D.E. Cutlip, D.J. Cohen, J.J. Popma, R.D. Ferguson, S.N. Cohen, J.L. Blackshear, F.L. Silver, J.P. Mohr, B.K. Lal, J.F. Meschia, CREST Investigators, Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 11–23.
- [16] T.G. Brott, G. Howard, G.S. Roubin, J.F. Meschia, A. Mackey, W. Brooks, W.S. Moore, M.D. Hill, V.A. Mantese, W.M. Clark, C.H. Timaran, D. Heck, P.P. Leimgruber, A.J. Sheffet, V.J. Howard, S. Chaturvedi, B.K. Lal, J.H. Voeks, R.W. Hobson, CREST Investigators, Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis, *N. Engl. J. Med.* (2016).
- [17] R.D. Brown, G.W. Petty, W.M. O’Fallon, D.O. Wiebers, J.P. Whisnant, Incidence of Transient Ischemic Attack in Rochester, Minnesota, 1985–1989, *Stroke*. 29 (1998) 2109–2113.
- [18] S.F.T.M. de Bruijn, W.R.P. Agema, G.J. Lammers, E.E. van der Wall, R. Wolterbeek, E.R. Holman, E.L.E.M. Bollen, J.J. Bax, Transesophageal Echocardiography Is Superior to Transthoracic Echocardiography in Management of Patients of Any Age With Transient Ischemic Attack or Stroke, *Stroke*. 37 (2006) 2531–2534.
- [19] D. Calvet, E. Touzé, C. Oppenheim, G. Turc, J.-F. Meder, J.-L. Mas, DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA, *Stroke J. Cereb. Circ.* 40 (2009) 187–192.
- [20] B. Corsori, F. Colombo, M.G. Valsecchi, L. Clivati, A. Zonca, M. Camerlingo, L. Casto, M.S. De Tommasi, A. Mamoli, Early transoesophageal echocardiography in cryptogenic and lacunar stroke and transient ischaemic attack, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 64 (1998) 624–627.
- [21] B.R. Chambers, J.W. Norris, Outcome in patients with asymptomatic neck bruits, *N. Engl. J. Med.* 315 (1986) 860–865.
- [22] R.A. Crisostomo, M.M. Garcia, D.C. Tong, Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics, *Stroke J. Cereb. Circ.* 34 (2003) 932–937.
- [23] B. Cujec, P. Polasek, C. Voll, A. Shuaib, Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients., *Stroke*. 22 (1991) 727–733.
- [24] P. De Rango, M. Lenti, G. Simonte, E. Cieri, G. Giordano, V. Caso, G. Isernia, P. Cao, No benefit from carotid intervention in fatal stroke prevention for >80-year-old patients, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 44 (2012) 252–259.
- [25] M.S. Dennis, J.M. Bamford, P.A. Sandercock, C.P. Warlow, Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England., *Stroke*. 20 (1989) 333–339.

- [26] J. Díaz-Guzmán, J.-A. Egido, R. Gabriel-Sánchez, G. Barberá-Comes, B. Fuentes-Gimeno, C. Fernández-Pérez, Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study, *Cerebrovasc. Dis.* 34 (2012) 272–281.
- [27] J.D. Easton, J.L. Saver, G.W. Albers, M.J. Alberts, S. Chaturvedi, E. Feldmann, T.S. Hatsukami, R.T. Higashida, S.C. Johnston, C.S. Kidwell, H.L. Lutsep, E. Miller, R.L. Sacco, American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists, *Stroke J. Cereb. Circ.* 40 (2009) 2276–2293.
- [28] K.P. Economopoulos, T.N. Sergentanis, G. Tsivgoulis, A.D. Mariolis, C. Stefanadis, Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes, *Stroke J. Cereb. Circ.* 42 (2011) 687–692.
- [29] M. Eliasziw, J. Kennedy, M.D. Hill, A.M. Buchan, H.J.M. Barnett, for T.N.A.S.C.E.T. (NASCET) Group, Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease, *Can. Med. Assoc. J.* 170 (2004) 1105–1109.
- [30] T. Etgen, M. Hochreiter, M. Mundel, T. Freudenberger, Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report, *Stroke J. Cereb. Circ.* 44 (2013) 2007–2009.
- [31] J. Fareed, I. Thethi, D. Hoppensteadt, Old Versus New Oral Anticoagulants: Focus on Pharmacology, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 52 (2012) 79–99.
- [32] M.M.G. Felli, A. Alunno, A. Castiglione, A. Malaj, F. Faccenna, J. Jabbour, A. Laurito, D. Stavri, B. Gossetti, CEA versus CAS: short-term and mid-term results, *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.* 31 (2012) 420–426.
- [33] V. Finkenstädt, Die ambulante ärztliche Versorgung in Deutschland, den Niederlanden und der Schweiz, (Zugriff: 12.04.2016), URL: <http://www.wip-pkv.de/publikationsbeitraege/studien-details/studien-ansicht/detail/studien-uid/151.html>, (n.d.).
- [34] K. Fukuda, K. Iihara, D. Maruyama, N. Yamada, H. Ishibashi-Ueda, Relationship between carotid artery remodeling and plaque vulnerability with T1-weighted magnetic resonance imaging, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 23 (2014) 1462–1470.
- [35] A. Gass, H. Ay, K. Szabo, W.J. Koroshetz, Diffusion-weighted MRI for the “small stuff”: the details of acute cerebral ischaemia, *Lancet Neurol.* 3 (2004) 39–45.
- [36] M.F. Giles, G.W. Albers, P. Amarenco, E.M. Arsava, A.W. Asimos, H. Ay, D. Calvet, S.B. Coutts, B.L. Cucchiara, A.M. Demchuk, S.C. Johnston, P.J. Kelly, A.S. Kim, J. Labreuche, P.C. Lavalley, J.-L. Mas, A. Merwick, J.M. Olivot, F. Purroy, W.D. Rosamond, R. Sciolla, P.M. Rothwell, Early stroke

- risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA, *Neurology*. 77 (2011) 1222–1228.
- [37] D.J. Gladstone, M. Spring, P. Dorian, V. Panzov, K.E. Thorpe, J. Hall, H. Vaid, M. O'Donnell, A. Laupacis, R. Côté, M. Sharma, J.A. Blakely, A. Shuaib, V. Hachinski, S.B. Coutts, D.J. Sahlas, P. Teal, S. Yip, J.D. Spence, B. Buck, S. Verreault, L.K. Casaubon, A. Penn, D. Selchen, A. Jin, D. Howse, M. Mehdiratta, K. Boyle, R. Aviv, M.K. Kapral, M. Mamdani, EMBRACE Investigators and Coordinators, Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 2467–2477.
- [38] L.B. Goldstein, J. Bian, G.P. Samsa, A.J. Bonito, L.J. Lux, D.B. Matchar, New transient ischemic attack and stroke: outpatient management by primary care physicians, *Arch. Intern. Med.* 160 (2000) 2941–2946.
- [39] Y. Gon, M. Sakaguchi, S. Okazaki, H. Mochizuki, K. Kitagawa, Prevalence of positive diffusion-weighted imaging findings and ischemic stroke recurrence in transient ischemic attack, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 24 (2015) 1000–1007.
- [40] A.J. Grau, C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke, H.-C. Diener, on behalf of the G.S.D.B. Collaborators, Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank, *Stroke*. 32 (2001) 2559–2566.
- [41] M. Grond, M. Jauss, G. Hamann, E. Stark, R. Veltkamp, D. Nabavi, M. Horn, C. Weimar, M. Köhrmann, R. Wachter, L. Rosin, P. Kirchhof, Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study, *Stroke J. Cereb. Circ.* 44 (2013) 3357–3364.
- [42] P.T. HAGEN, D.G. SCHOLZ, W.D. EDWARDS, Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts, *Mayo Clin. Proc.* 59 (1984) 17–20.
- [43] G.J. Hankey, J.M. Slattery, C.P. Warlow, The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 54 (1991) 793–802.
- [44] R.G. Hart, M.C. Kanter, Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review., *Stroke*. 21 (1990) 1111–1121.
- [45] R.G. Hart, L.A. Pearce, V.T. Miller, D.C. Anderson, J.F. Rothrock, G.W. Albers, E. Nasco, Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies, *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 10 (2000) 39–43.
- [46] J.S. Hata, R.W. Ayres, J. Biller, H.P. Adams, J.E. Stuhlmuller, T.L. Burns, R.E. Kerber, B.F. Vandenberg, Impact of transesophageal echocardiography on the anticoagulation management of patients admitted with focal cerebral ischemia, *Am. J. Cardiol.* 72 (1993) 707–710.
- [47] D. Hausmann, A. Mügge, I. Becht, W.G. Daniel, Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events, *Am. J. Cardiol.* 70 (1992) 668–672.
- [48] R.D. Henderson, M. Eliasziw, A.J. Fox, P.M. Rothwell, H.J. Barnett, Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid

- Endarterectomy Trial (NASCET) Group, *Stroke J. Cereb. Circ.* 31 (2000) 128–132.
- [49] A. Huibers, D. Calvet, F. Kennedy, K.R. Czuriga-Kovács, R.L. Featherstone, F.L. Moll, M.M. Brown, T. Richards, G.J. de Borst, Mechanism of Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting Within the International Carotid Stenting Study (ICSS) Randomised Trial, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 50 (2015) 281–288.
- [50] D. Jabaudon, J. Sztajzel, K. Sievert, T. Landis, R. Sztajzel, Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack, *Stroke J. Cereb. Circ.* 35 (2004) 1647–1651.
- [51] S.C. Johnston, P.B. Fayad, P.B. Gorelick, D.F. Hanley, P. Shwayder, D. van Husen, T. Weiskopf, Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults, *Neurology.* 60 (2003) 1429–1434.
- [52] S.C. Johnston, D.R. Gress, W.S. Browner, S. Sidney, Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA, *JAMA.* 284 (2000) 2901–2906.
- [53] P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska, Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland, *Circulation.* 99 (1999) 1165–1172.
- [54] W.B. Kannel, CHD risk factors: a Framingham study update, *Hosp. Pract. Off. Ed.* 25 (1990) 119–127, 130.
- [55] W.B. Kannel, R.D. Abbott, D.D. Savage, P.M. McNamara, Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study, *N. Engl. J. Med.* 306 (1982) 1018–1022.
- [56] A.H. Katsanos, J.D. Spence, C. Bogiatzi, J. Parissis, S. Giannopoulos, A. Frogoudaki, A. Safouris, K. Voumvourakis, G. Tsivgoulis, Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis, *Stroke J. Cereb. Circ.* 45 (2014) 3352–3359.
- [57] R.E. Kelley, A. Minagar, Cardioembolic stroke: an update, *South. Med. J.* 96 (2003) 343–349.
- [58] D. Kleindorfer, P. Panagos, A. Pancioli, J. Khoury, B. Kissela, D. Woo, A. Schneider, K. Alwell, E. Jauch, R. Miller, C. Moomaw, R. Shukla, J.P. Broderick, Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study, *Stroke J. Cereb. Circ.* 36 (2005) 720–723.
- [59] P.L. Kolominsky-Rabas, P.U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundörfer, O. Schöffski, K.J. Krobot, Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project, *Stroke J. Cereb. Circ.* 37 (2006) 1179–1183.
- [60] P.L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer, P.U. Heuschmann, Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study, *Stroke J. Cereb. Circ.* 32 (2001) 2735–2740.
- [61] H. Lambert, H. Lethen, *Transösophageale Echokardiografie: Lehrbuch und Atlas zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation*, Georg Thieme Verlag, 2012.

- [62] P.C. Lavallée, E. Meseguer, H. Abboud, L. Cabrejo, J.-M. Olivot, O. Simon, M. Mazighi, C. Nifle, P. Niclot, B. Lapergue, I.F. Klein, E. Brochet, P.G. Steg, G. Lesèche, J. Labreuche, P.-J. Touboul, P. Amarenco, A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects, *Lancet Neurol.* 6 (2007) 953–960.
- [63] G. Leseche, J.-M. Alsac, Y. Castier, F. Fady, P.C. Lavallee, M. Mazighi, P. Amarenco, Carotid endarterectomy in the acute phase of crescendo cerebral transient ischemic attacks is safe and effective, *J. Vasc. Surg.* 53 (2011) 637–642.
- [64] D.E. Levy, How transient are transient ischemic attacks?, *Neurology.* 38 (1988) 674–677.
- [65] P. Libby, M. Aikawa, Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability, *Clin. Cardiol.* 26 (2003) 11–14.
- [66] L.D. Lisabeth, J.K. Ireland, J.M.H. Risser, D.L. Brown, M.A. Smith, N.M. Garcia, L.B. Morgenstern, Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting, *Stroke J. Cereb. Circ.* 35 (2004) 1842–1846.
- [67] B. Ma, G. Liu, X. Chen, J. Zhang, Y. Liu, J. Shi, Risk of stroke in patients with patent foramen ovale: an updated meta-analysis of observational studies, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 23 (2014) 1207–1215.
- [68] J. Marshall, THE NATURAL HISTORY OF TRANSIENT ISCHAEMIC CEREBRO-VASCULAR ATTACKS, *Q. J. Med.* 33 (1964) 309–324.
- [69] J.-L. Mas, C. Arquizan, D. Calvet, A. Viguier, J.-F. Albuher, P. Piquet, P. Garnier, F. Viader, M. Giroud, H. Hosseini, G. Hinzelin, P. Favrole, H. Hénon, J.-P. Neau, X. Ducrocq, R. Padovani, L. Milandre, F. Rouanet, V. Wolff, D. Saudeau, M.-H. Mahagne, D. Sablot, P. Amarenco, V. Larrue, B. Beyssen, D. Leys, T. Moulin, M. Lièvre, G. Chatellier, EVA-3S Investigators, Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial, *Stroke J. Cereb. Circ.* 45 (2014) 2750–2756.
- [70] J.-L. Mas, C. Arquizan, C. Lamy, M. Zuber, L. Cabanes, G. Derumeaux, J. Coste, Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1740–1746.
- [71] F. Moreau, N. Asdaghi, J. Modi, M. Goyal, S.B. Coutts, Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know, *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 3 (2013) 130–136.
- [72] B. Ovbiagele, C.S. Kidwell, J.L. Saver, Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack, *Stroke J. Cereb. Circ.* 34 (2003) 919–924.
- [73] M. Paciaroni, G. Agnelli, N. Falocci, V. Caso, C. Becattini, S. Marcheselli, C. Rueckert, A. Pezzini, L. Poli, A. Padovani, L. Csiba, L. Szabó, S.-I. Sohn, T. Tassinari, A.H. Abdul-Rahim, P. Michel, M. Cordier, P. Vanacker, S. Remillard, A. Alberti, M. Venti, U. Scoditti, L. Denti, G. Orlandi, A. Chiti, G. Gialdini, P. Bovi, M. Carletti, A. Rigatelli, J. Putaala, T. Tatlisumak, L. Masotti, G. Lorenzini, R. Tassi, F. Guideri, G. Martini, G. Tsvigoulis, K. Vadikolias, C. Liantinioti, F. Corea, M. Del Sette, W. Ageno, M.L. De Lodovici, G. Bono, A. Baldi, S. D’Anna, S. Sacco, A. Carolei, C. Tiseo, M. Acciarresi, C. D’Amore, D. Imberti, D. Zabzuni, B. Doronin, V. Volodina, D.

- Consoli, F. Galati, A. Pieroni, D. Toni, S. Monaco, M.M. Baronello, K. Barlinn, L.-P. Pallesen, J. Kepplinger, U. Bodechtel, J. Gerber, D. Deleu, G. Melikyan, F. Ibrahim, N. Akhtar, M.G. Mosconi, V. Bubba, I. Silvestri, K.R. Lees, Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study, *Stroke J. Cereb. Circ.* 46 (2015) 2175–2182.
- [74] L.-P. Pallesen, M. Ragaller, J. Kepplinger, K. Barlinn, C. Zerna, T. Siepmann, B. Wiedemann, S. Braun, M. Weise, U. Bodechtel, V. Puetz, Diagnostic Impact of Transesophageal Echocardiography in Patients with Acute Cerebral Ischemia, *Echocardiography.* 33 (2016) 555–561.
- [75] G.W. Petty, R.D. Brown, J.P. Whisnant, J.D. Sicks, W.M. O’Fallon, D.O. Wiebers, Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors, *Stroke J. Cereb. Circ.* 30 (1999) 2513–2516.
- [76] B.M. Psaty, T.A. Manolio, L.H. Kuller, R.A. Kronmal, M. Cushman, L.P. Fried, R. White, C.D. Furberg, P.M. Rautaharju, Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults, *Circulation.* 96 (1997) 2455–2461.
- [77] F. Purroy, P.E. Jiménez Caballero, A. Gorospe, M.J. Torres, J. Alvarez-Sabin, E. Santamarina, P. Martínez-Sánchez, D. Cánovas, M.J. Freijo, J.A. Egido, J.M. Ramírez-Moreno, A. Alonso-Arias, A. Rodríguez-Campello, I. Casado, R. Delgado-Mederos, J. Martí-Fàbregas, B. Fuentes, Y. Silva, H. Quesada, P. Cardona, A. Morales, N.P. de la Ossa, A. García-Pastor, J.F. Arenillas, T. Segura, C. Jiménez, J. Masjuán, Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group, Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 84 (2013) 596–603.
- [78] F. Purroy, J. Montaner, C.A. Molina, P. Delgado, M. Ribo, J. Álvarez-Sabín, Patterns and Predictors of Early Risk of Recurrence After Transient Ischemic Attack With Respect to Etiologic Subtypes, *Stroke.* 38 (2007) 3225–3229.
- [79] J.A. Rem, V.C. Hachinski, D.R. Boughner, H.J. Barnett, Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients, *Stroke J. Cereb. Circ.* 16 (1985) 950–956.
- [80] E.B. Ringelstein, G. Kühlenbäumer, Zerebrale Mikroangiopathien, *Klin. Neuroradiol.* 14 (n.d.) 64–76.
- [81] T. Rizos, J. Güntner, E. Jenetzky, L. Marquardt, C. Reichardt, R. Becker, R. Reinhardt, T. Hepp, P. Kirchhof, E. Aleynichenko, P. Ringleb, W. Hacke, R. Veltkamp, Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke, *Stroke J. Cereb. Circ.* 43 (2012) 2689–2694.
- [82] K. Rosenfield, J.S. Matsumura, S. Chaturvedi, T. Riles, G.M. Ansel, D.C. Metzger, L. Wechsler, M.R. Jaff, W. Gray, Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis, *N. Engl. J. Med.* 0 (2016) null.
- [83] P.M. Rothwell, R. Gibson, C.P. Warlow, on behalf of the E.C.S.T.C. Group, Interrelation Between Plaque Surface Morphology and Degree of Stenosis on Carotid Angiograms and the Risk of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Carotid Stenosis, *Stroke.* 31 (2000) 615–621.
- [84] P.M. Rothwell, M.F. Giles, A. Chandratheva, L. Marquardt, O. Geraghty, J.N. Redgrave, C.E. Lovelock, L.E. Binney, L.M. Bull, F.C. Cuthbertson, S.J. Welch, S. Bosch, F. Carasco-Alexander, L.E. Silver, S.A. Gutnikov, Z. Mehta, Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor

- stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison, *The Lancet*. 370 (2007) 1432–1442.
- [85] P.M. Rothwell, C.P. Warlow, Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short, *Neurology*. 64 (2005) 817–820.
- [86] T. Sanna, H.-C. Diener, R.S. Passman, V. Di Lazzaro, R.A. Bernstein, C.A. Morillo, M.M. Rymer, V. Thijs, T. Rogers, F. Beckers, K. Lindborg, J. Brachmann, CRYSTAL AF Investigators, Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 2478–2486.
- [87] J.B. Segal, R.L. McNamara, M.R. Miller, N. Kim, S.N. Goodman, N.R. Powe, K.A. Robinson, E.B. Bass, Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs, *J. Gen. Intern. Med.* 15 (2000) 56–67.
- [88] J.E. Shelton, K.J. Gaines, Patients' attitudes towards TIA, *Va. Med. Q. VMQ*. 122 (1995) 24–28.
- [89] Spence J, Coates V, Li H, et al, Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis, *Arch. Neurol.* 67 (2010) 180–186.
- [90] R. Stahrenberg, M. Weber-Krüger, J. Seegers, F. Edelmann, R. Lahno, B. Haase, M. Mende, J. Wohlfahrt, P. Kermer, D. Vollmann, G. Hasenfuss, K. Gröschel, R. Wachter, Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm, *Stroke J. Cereb. Circ.* 41 (2010) 2884–2888.
- [91] M. Strandberg, R.J. Marttila, H. Helenius, J. Hartiala, Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 73 (2002) 29–33.
- [92] G. Turc, C. Oppenheim, O. Naggara, O.F. Eker, D. Calvet, J.-C. Lacour, S. Crozier, E. Guegan-Massardier, H. Hénon, J.-P. Neau, J.-F. Toussaint, J.-L. Mas, J.-F. Méder, E. Touzé, HIRISC study investigators, Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC study, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32 (2012) 492–499.
- [93] R.A. Vermond, B. Geelhoed, N. Verweij, R.G. Tieleman, P. Van der Harst, H.L. Hillege, W.H. Van Gilst, I.C. Van Gelder, M. Rienstra, Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 1000–1007.
- [94] M.R. Villwock, A. Singla, D.J. Padalino, R. Ramaswamy, E.M. Deshaies, Optimum timing of revascularization for emergent admissions of carotid artery stenosis with infarction, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 127 (2014) 128–133.
- [95] N. Vora, C.E. Tung, M. Mlynash, M. Garcia, S. Kemp, J. Kleinman, G. Zaharchuk, G. Albers, J.-M. Olivot, TIA triage in emergency department using acute MRI (TIA-TEAM): a feasibility and safety study, *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 10 (2015) 343–347.
- [96] J. Wardlaw, M. Brazzelli, H. Miranda, F. Chappell, P. McNamee, G. Scotland, Z. Quayyum, D. Martin, K. Shuler, P. Sandercock, M. Dennis, An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and

- minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation, *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 18 (2014) 1–368, v–vi.
- [97] J.M. Wardlaw, M. Brazzelli, F.M. Chappell, H. Miranda, K. Shuler, P.A.G. Sandercock, M.S. Dennis, ABCD2 score and secondary stroke prevention: meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged, *Neurology.* 85 (2015) 373–380.
- [98] P. v. Weitzel-Mudersbach, S.P. Johnsen, G. Andersen, Low risk of vascular events following urgent treatment of transient ischaemic attack: the Aarhus TIA study, *Eur. J. Neurol.* 18 (2011) 1285–1290.
- [99] H. White, B. Boden-Albala, C. Wang, M.S.V. Elkind, T. Rundek, C.B. Wright, R.L. Sacco, Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study, *Circulation.* 111 (2005) 1327–1331.
- [100] L.S. Williams, A. Bruno, D. Rouch, D.J. Marriott, D.J. Mas, Stroke Patients' Knowledge of Stroke : Influence on Time to Presentation, *Stroke.* 28 (1997) 912–915.
- [101] R. Zatz, B.M. Brenner, Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view, *Am. J. Med.* 80 (1986) 443–453.
- [102] L. Zhang, J.K. Harrison, L.B. Goldstein, Echocardiography for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke or transient ischemic attack, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 21 (2012) 577–582.
- [103] The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators, *J. Clin. Epidemiol.* 41 (1988) 105–114.
- [104] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress., *Stroke.* 22 (1991) 711–720.
- [105] MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, *Lancet Lond. Engl.* 337 (1991) 1235–1243.
- [106] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien.S3-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke 31.01.2015, (Zugriff am 07.06.2015), URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf, (n.d.).
- [107] Todesursachenstatistik 2014, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, (Zugriff: 12.04.2016), URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=30A64B44EACDDBE1DDBBA68FF7F10B90.cae2>, (n.d.).
- [108] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien.S3-Leitlinie: Extracranielle Carotisstenose; Diagnostik, Therapie und Nachsorge 08.08.2012 (Zugriff am 06.01.2016) URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_S3_Extracranielle_Carotisstenose_2012_verlaengert.pdf, (n.d.).

- [109] Gesundheitsausgaben 2013, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015 (Zugriff am 20.01.2016) URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Gesundheitsausgaben.html>, (n.d.).
- [110] AOK-Studie wirft Ärzten Benachteiligung von Kassenpatienten vor, (Zugriff: 12.04.2016), URL: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/46656>, (n.d.).

7 Anhang

Tabelle 6: Erfasste Parameter des Studienkollektives

	Gesamtkollektiv (n=1071)	Ergänzung bei Patienten von 2011-2013 (n=861)
Epidemiologische Basisdaten	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht 	
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Herzinfarkt • Hypercholesterinämie • Hypertonie • Schlaganfall • Vorhofflimmern 	
Prämedikation	<ul style="list-style-type: none"> • orale Antikoagulantien • Statine • Thrombozytenaggregationshemmer 	
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Amaurosis fugax • Aphasie • Dysarthrie • Fazialisparese • Paresen • Schwindel • Sensibilitätsstörungen • weitere Sehstörungen (Visusverschlechterung, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, flimmernder Fleck, Gesichtsausfälle) • Symptombdauer 	
Diagnostik	<p><i>Kardial</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiogramm bei Aufnahme (VHF) • Langzeit-EKG (VHF, atrialer Run) • Transösophageale Echokardiographie (Thrombogener Aortenbogen, persistierendes Foramen ovale [PFO], atrialer Septumdefekt [ASD], Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Kardiomyopathie, Fibrom) <p><i>kranial</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • cCT • cMRT • EEG (Herdstörung, epileptische) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des LZ-EKG • Zeitpunkt der TEE • Zeitpunkt der cCT • Zeitpunkt der cMRT • farbkodierte Duplexsonographie der

	Potentiale, Grundrhythmus) <i>vaskulär</i>	hirnversorgenden Gefäße (A. carotis interna [ACI], A. vertebralis), <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt der Duplexsonographie • ACI-Stenosen > 50%, symptomatische Carotis-Stenose • MR-Angiographie, Zeitpunkt der MR-Angiographie • CT-Angiographie • Zeitpunkt der CT-Angiographie
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • ACI-Stenting • Endarteriektomie von Carotisstenosen • Lyse (intravenös, arteriell) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Stentings • Zeitpunkt der Endarteriektomie • Thrombozytenaggregationshemmer innerhalb von 48 Stunden
Stationäre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Hirninfarkt • TIA 	<ul style="list-style-type: none"> • akutes hirnorganisches Psychosyndrom • andere Komplikationen • epileptischer Anfall • erhöhter Hirndruck • Harnwegsinfekt • Lungenembolie • Myokardinfarkt • Pneumonie • Sturz • symptomatische sekundäre Blutung • Thrombose
Entlassungsmedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Antikoagulantien • Statine • Thrombozytenaggregationshemmer 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Inhibitoren • Beta-Blocker
Laborparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker bei Aufnahme • HbA1c • Laktat • Gesamt-Cholesterin • HDL • LDL • Triglyceride • CRP 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinin • Leukozyten • PTT • Kreatinkinase
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hirninfarkt 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Wiederaufnahme • TIA • Nachbeobachtungsdauer 	
Weitere	<ul style="list-style-type: none"> • Aufenthaltsdauer • Stroke-Unit-Aufenthalt • Dauer des Stroke-Unit-Aufenthaltes 	

Abkürzungen: cCT, kranielle Computertomographie; cMRT, kranielle Magnetresonanztomographie; EEG, Elektroenzephalographie; ACE, angiotensin-converting-enzyme; ACI, A. carotis interna; PTT, partial thromboplastin time; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; VHF, Vorhofflimmern, TIA, transitorische ischämische Attacke; TEE, Transösophageale Echokardiographie; LZ-EKG, Langzeit-Elektrokardiogramm

Tabelle 7: Gesamtkollektiv

	Gesamtkollektiv (n=1071)
Geschlecht (männlich)	550 (51,4)
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	70,1 (13,3)
Alter > 65 Jahre	752 (70,2)
TIA-Symptome	
Aphasie	240 (22,4)
Dysarthrie	198 (18,5)
Amaurosis fugax	56 (5,3)
Fazialisparese	188 (17,6)
Paresen	374 (34,9)
Sensibilitätsstörung	351 (33,1)
Anderweitige Sehstörung	138 (13,0)
Schwindel	226 (21,4)
Symptomdauer < 1 Stunde	365 (43,0) (bei n=849)
Vorerkrankungen	
Hypertension	797 (74,6)
Hypercholesterinämie	345 (32,3)
Myokardinfarkt	73 (6,8)
Diabetes mellitus	241 (22,5)
Vorhofflimmern	168 (15,7)
Hirnfarkt	242 (22,7)
Medikamente vor TIA	
Statine	304 (29,4)
Thrombozytenaggregationshemmer	400 (38,3)
Orale Antikoagulation	134 (12,6)
Diagnostik	
CCT	1050 (98,0)
cMRT	356 (33,2)
EKG	1065 (99,6)
LZ-EKG	444 (41,5)
TEE	288 (26,9)
EEG	322 (30,1)
Duplexsonographie	826 (96,0)
	<i>Anmerkung, hier n=860</i>
Medikamente nach TIA	

Statine	772 (72,1)
Thrombozytenaggregationshemmer	874 (81,8)
Orale Antikoagulation	207 (19,3)
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	6,6 (3)
Stroke-Unit Aufenthalt	825 (77,2)
Stroke-Unit Aufenthaltsdauer, Tage (SD)	1,8 (1,4)
Komplikationen	
TIA	27 (2,5)
Hirninfrakt	7 (0,7)
Outcome innerhalb von 90 Tagen	
Hirninfrakt	11 (2,7)
TIA	16 (4,2)
Tod	7 (1,6)

Angaben in Klammern sind in Prozent. Abkürzungen: cCT, kraniale Computertomographie; cMRT, kraniale Magnetresonanztomographie; EEG, Elektroenzephalographie; TIA, transitorische ischämische Attacke; TEE, Transösophageale Echokardiographie; LZ-EKG, Langzeit-Elektrokardiogramm

Tabelle 8: Vergleich zwischen Patienten mit Carotisstenose und Patienten ohne Carotisstenose

	Carotisstenose		p-Wert
	Ja (n=119)	Nein (n=708)	
Geschlecht (männlich)	76 (63,9)	334 (47,2)	0,001
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	73,5 (10,5)	69,5 (13,5)	<0,001
Alter > 65 Jahre	89 (74,8)	490 (69,2)	0,2
TIA-Symptome			
Aphasie	31 (26,1)	153 (21,6)	0,3
Dysarthrie	17 (14,4)	132 (18,7)	0,3
Amaurosis fugax	11 (9,5)	28 (4,0)	0,01
Fazialisparese	25 (21,0)	128 (18,1)	0,5
Parese	49 (41,2)	254 (35,9)	0,3
Sensibilitätsstörung	35 (30,2)	245 (35,0)	0,3
Anderweitige Sehstörung	12 (10,2)	101 (14,4)	0,2
Schwindel	18 (15,5)	155 (22,3)	0,1
Symptomdauer < 1 Stunde	55 (47,0)	298 (42,6)	0,4
Vorerkrankungen			
Hypertension	103 (86,6)	523 (74,1)	0,03
Hypercholesterinämie	49 (41,5)	225 (31,9)	0,04
Myokardinfarkt	12 (10,1)	42 (6,0)	0,09
Diabetes mellitus	44 (37,0)	144 (20,4)	<0,001
Vorhofflimmern	23 (19,5)	101 (14,3)	0,1
Hirninfrakt	50 (42,4)	137 (19,5)	<0,001
Medikamente vor TIA			
Statine	42 (38,9)	195 (28,5)	0,03
Thrombozytenaggregationshemmer	58 (50,9)	251 (36,5)	0,003
Orale Antikoagulation	15 (12,6)	75 (10,6)	0,5
Komplikationen			
Hirninfrakt	4 (3,4)	1 (0,1)	<0,001
TIA	4 (3,4)	18 (2,5)	0,5

Medikamente nach TIA			
Statine	96 (80,7)	478 (67,6)	0,004
Thrombozytenaggregationshemmer	96 (80,7)	597 (84,6)	0,3
Orale Antikoagulation	25 (21,0)	118 (16,7)	0,2
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	7,5 (3,4)	6,5 (2,9)	0,01
Stroke-Unit Behandlung	92 (77,3)	524 (74,2)	0,5
Stroke-Unit Aufenthalt, Tage (SD)	2,4 (1,7)	1,7 (1,3)	0,001
Outcome innerhalb von 90 Tagen			
Hirnfarkt	2 (3,5)	5 (1,9)	0,4
TIA	2 (3,8)	10 (3,9)	1,0
Tod	4 (6,9)	2 (0,7)	0,01

Abkürzungen: TIA, Transitorisch ischämische Attacke

Tabelle 9: Vergleich zwischen Patienten mit symptomatischer Carotisstenose mit Patienten ohne symptomatische Carotisstenose

	Symptomatische Carotisstenose		p-Wert
	Ja (n=64)	Nein (n=763)	
Geschlecht (männlich)	41(65,6)	368 (48,2)	0,008
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	72,4(11,1)	69,9(13,3)	0,1
Alter > 65 Jahre	44 (68,8)	523 (68,5)	1,0
TIA-Symptome			
Aphasie	15(23)	169(22)	0,8
Dysarthrie	7(11)	143(19)	0,1
Amaurosis fugax	11(18)	28(3,7)	<0,001
Fazialisparese	14(22)	140(18)	0,4
Paresen	35(55)	269(35)	0,002
Sensibilitätsstörung	21(33)	257(34)	0,8
Anderweitige Sehstörung	2 (3,1)	111 (14,7)	0,01
Schwindel	2 (3,2)	171 (22,8)	<0,001
Symptomdauer<1 Stunde	38 (59)	316 (42)	0,007
Vorerkrankungen			
Hypertension	53(83)	573(75)	0,2
Hypercholesterinämie	22(35)	252(33)	0,7
Myokardinfarkt	5(7,8)	49(6,4)	0,6
Diabetes mellitus	19(30)	169(22)	0,1
Vorhofflimmern	12(19)	112(15)	0,3
Hirnfarkt	26(41)	161(21)	<0,001
Medikamente vor TIA			
Statine	19(34)	218(30)	0,4
Thrombozytenaggregationshemmer	27(45)	282(38)	0,2
Orale Antikoagulation	8(13)	81(11)	0,6
Diagnostik			
CCT	60(94)	750(98)	0,036
MRI inklusive MRI-Angiographie	29(45)	268(35)	0,1

Medikamente nach TIA			
Antihypertensiva	52(81)	578(76)	0,3
Antidiabetika	10(16)	135(18)	0,6
Statine	49(77)	526(69)	0,2
Thrombozytenaggregations-- hemmer	51(80)	642(84)	0,3
Betablocker	37(59)	365(48)	0,1
ACE-Inhibitoren	23(37)	293(39)	0,7
Orale Antikoagulation	13(20)	129(19)	0,4
Komplikationen			
Hirnfarkt	4(6,3)	1(0,1)	<0,001
Re-TIA	3(4,7)	19(2,5)	0,2
Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt, Tage (SD)	7,0(3,6)	5,5(2,9)	0,001
Outcome innerhalb von 90 Tagen			
Hirnfarkt	1 (3,1)	6 (2,1)	0,5
TIA	0 (0)	12 (4,3)	0,6
Tod	1 (3,1)	5 (1,7)	0,5

Abkürzungen: TIA, Transitorisch ischämische Attacke; ACE, angiotensin-converting-enzyme

Tabelle 10: Laborchemischer Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne symptomatische Carotisstenose

	Symptomatische Carotisstenose		p-Wert
	Ja (64)	Nein (n=763)	
Leukozytose (>10.500 /ml)	7 (10,9)	89 (11,7)	0,9
Verkürzte PTT (<24s)	1 (1,6)	29 (3,8)	0,7
Erhöhte Glukose (>6,05 mmol/l)	36 (60)	394 (52,7)	0,3
Erhöhtes Creatinin (>98 mikromol/l)	18 (28,1)	147 (19,3)	0,1
Erhöhtes Gesamt-Cholesterin (>5,1 mmol/l)	24 (48)	309 (49,3)	0,9
Erhöhtes Gesamt-Cholesterin (>6,7 mmol/l)	4 (8)	56 (8,9)	1,0
Erniedrigtes HDL (<0,75 mmol/l)	2 (3,9)	26 (4,1)	1,0
Erhöhtes LDL (>5,2mmol/l)	2 (3,9)	19 (3)	0,7
Erhöhtes LDL (>2,6mmol/l)	38 (74,5)	454 (72,1)	0,7
Erhöhte Triglyceride (>2,3mmol/l)	6 (12)	66 (10,6)	0,8
Erhöhte Kreatinkinase (>140 U/l)	8 (12,7)	155 (20,4)	0,1
Erhöhtes CRP (>5 mg/l)	25 (39,7)	215 (28,4)	0,06
Erhöhtes HbA1c (>6%Hb)	10 (83,3)	66 (55)	0,06

Abkürzungen: SCS, symptomatische Carotisstenose; PTT, partial thromboplastin time HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; HbA1c, glycated hemoglobin A1c;

Tabelle 11: Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vorhofflimmern

	Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes		p-Wert
	Ja (n=99)	Nein(n=966)	
Geschlecht (männlich)	46 (46,5)	503 (52,1)	0,3
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	80,1 (8,6)	69,1 (13,3)	<0,001
Alter > 65 Jahre	95 (96,0)	653 (67,6)	<0,001
TIA-Symptome			
Amaurosis fugax	3 (3,2)	52 (5,4)	0,5
Fazialisparese	24 (24,2)	163 (16,9)	0,07
Dysarthrie	23 (23,2)	174 (18,1)	0,2
Aphasie	32 (32,3)	208 (21,6)	0,015
Parese	47 (47,5)	326 (33,7)	0,006
Sensibilitätsstörung	19 (20,2)	330 (34,4)	0,005
Schwindel	19 (20,2)	207 (21,7)	0,7
Anderweitige Sehstörung	7 (7,4)	129 (13,4)	0,09
Symptomdauer, Minuten (median; SD)	38,9 (;43,1)	107,5 (;286,0)	<0,001
Symptomdauer<1 Stunde	40 (41,2)	427 (44,6)	0,5
Vorerkrankungen			
Hypertension	89 (89,9)	703 (72,9)	<0,001
Hypercholesterinämie	32 (32,7)	311 (32,3)	0,9
Myokardinfarkt	9 (9,1)	64 (6,6)	0,4
Diabetes mellitus	31 (31,6)	210 (21,8)	0,03
Hirnfarkt	40 (40,8)	200 (20,8)	<0,001
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	6,2 (3,1)	6,7 (3,0)	0,2
Stroke-Unit Aufenthalt	72 (72,7)	751 (77,9)	0,2
Stroke-Unit Aufenthaltsdauer, Tage (SD)	2,0 (1,9)	1,8 (1,4)	0,2
Komplikationen			
Hirnfarkt	0 (0)	7 (0,7)	1,0
TIA	5 (5,1)	22 (2,3)	0,1

Abkürzungen: TIA, Transitorisch ischämische Attacke

Tabelle 12: Laborchemischer Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes

	Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes		p-Wert
	Ja (n=99)	Nein (n=966)	
Erhöhte Glukose (>6,05 mmol/l)	7,2 (2,6)	6,7 (2,7)	0,1
Erhöhtes Gesamtcholesterol (>5,1 mmol/l)	19 (25,7)	368 (45,8)	0,001
Erhöhtes Gesamtcholesterol (>6,7 mmol/l)	5 (6,8)	66 (8,2)	0,7
Erniedrigtes HDL (<0,75 mmol/l)	4 (5,1)	39 (4,8)	0,9
Erhöhtes LDL (>5,2mmol/l)	44 (56,4)	578 (71,1)	0,007
Erhöhtes LDL (>2,6mmol/l)	4 (5,1)	24 (3,0)	0,3
Erhöhtes CRP (>5 mg/l)	45 (46,4)	257 (26,)	<0,001
Erhöhtes HbA1c (>6%Hb)	4 (80,0)	25 (48,1)	0,4

Abkürzungen: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; HbA1c, glycated hemoglobin A1c

Tabelle 13: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne cMRT während des stationären Aufenthaltes

	cMRT		p-Wert
	Ja(n=356)	Nein (n=715)	
Geschlecht (männlich)	192 (53,9)	358 (50,1)	0,2
Alter im Durchschnitt, Jahre (SD)	62,9 (13,5)	73,7 (11,6)	<0,001
Alter > 65 Jahre	177 (49,7)	575 (80,4)	<0,001
TIA-Symptome			
Schwindel	122 (34,4)	104 (14,8)	<0,001
Parese	91 (25,6)	283 (39,6)	<0,001
Aphasie	58 (16,3)	182 (25,5)	0,001
Dysarthrie	61 (17,1)	137 (16,3)	0,4
Sensibilitätsstörung	132 (37,2)	219 (31,1)	0,046
Amaurosis fugax	18 (5,1)	38 (5,4)	0,8
Anderweitige Sehstörung	56 (15,8)	82 (11,6)	0,056
Fazialisparese	54 (15,2)	134 (18,7)	0,2
Symptomdauer<1 Stunde	149 (42,5)	321 (45,3)	0,4
Vorerkrankungen			
Hypertension	231 (65,3)	566 (79,2)	<0,001
Hypercholesterinämie	117 (33,2)	228 (31,9)	0,7
Myokardinfarkt	17 (4,8)	56 (7,8)	0,06
Diabetes mellitus	80 (22,5)	161 (22,5)	1,0
Vorhofflimmern	20 (5,6)	148 (20,7)	<0,001
Hirnfarkt	74 (21,0)	168 (23,6)	0,3
Medikamente vor TIA			
Statine	84 (24,6)	220 (31,8)	0,016
Thrombozytenaggregationshemmer	109 (31,4)	291 (41,8)	0,001
Orale Antikoagulation	25 (7,0)	109 (15,3)	<0,001

Diagnostik und Therapie			
cCT	343 (96,3)	707 (98,9)	0,005
Duplexsonographie	296 (98,3)	530 (94,8)	0,011
LZ-EKG	193 (54,2)	251 (35,1)	<0,001
EEG	123 (34,6)	199 (27,9)	0,023
TEE	134 (37,6)	154 (21,5)	<0,001
Thromboseprophylaxe	219 (92,8)	436 (93,4)	0,8
Thrombozytenaggregationshemmer innerhalb von 48 h	219 (92,0)	391 (84,3)	0,004
ACI-Stenting	9 (2,5)	1 (0,1)	<0,001
CEA	6 (1,7)	8 (1,1)	0,6
Systemische Thrombolyse	3 (0,8)	2 (0,3)	0,3
Stroke-Unit Behandlung	283 (79,5)	542 (76,0)	0,2
Stroke-Unit Aufenthaltsdauer, Tage (SD)	2,0 (1,7)	1,7 (1,2)	0,009
Komplikationen			
Hirnfarkt	4 (1,1)	3 (0,4)	0,2
TIA	11 (3,1)	16 (2,2)	0,4
Medikamente nach TIA			
Antihypertensiva	205 (68,3)	448 (80,3)	<0,001
Antidiabetika	50 (16,6)	98 (17,6)	0,7
Statine	250 (70,2)	522 (73,1)	0,3
Thrombozytenaggregationshemmer	321 (90,2)	553 (77,6)	<0,001
Betablocker	115 (38,2)	300 (54,1)	<0,001
ACE-Inhibitoren	109 (36,2)	218 (39,3)	0,4
Orale Antikoagulation	40 (11,2)	167 (23,4)	<0,001
Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	7,8 (3,0)	6,0 (2,8)	<0,001
Outcome			
<i>Innerhalb von 90 Tagen</i>			
Hirnfarkt	11 (8,3)	35 (13,9)	0,1
TIA	16 (12,8)	31 (13,2)	0,9
Tod	6 (4,1)	20 (7,1)	0,2

Abkürzungen: ACI, A. carotis interna; CEA, Carotidendarterectomy, cCT, Kranielle Computertomographie; EEG, Elektroenzephalogramm; LZ-EKG, Langzeit-Elektrokardiographie; TEE, Transösophageale Echokardiographie; TIA, Transitorisch ischämische Attacke

8 Danksagung

Ein großes Dankeschön möchte ich an Herrn PD Dr. Mohamed Al-Khaled für die Fragestellung, die sehr gute Betreuung auch über große Entfernung hinweg und die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit vielen Denkanstößen richten. Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Münte für die Bereitstellung der erforderlichen Räumlichkeiten und Mittel.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und Ermutigung bei der Erfüllung vieler Träume. Lars danke ich dafür, allseits ein Paradebeispiel eines großen Bruders zu sein und mir immer zur Seite zu stehen.

Meiner Freundin gebührt Dank für tolle Erlebnisse; ich freue mich auf unsere Zukunft. Ebenso müssen Uli und Schramm bedacht werden, welche seit Schultagen immer mit Rat und Witz zur Seite standen.

Zusätzlich bedanke ich mich bei der menschlich ausgezeichneten und sportlich immer unterhaltsamen Handballmannschaft des VfB Lübeck für einen vorzüglichen Ausgleich zum Studium.

9 Lebenslauf



Persönliche Daten:	Björn Ole Scheef, geb. 1989	
Beruflicher Werdegang:	Seit 01/09 Assistenzarzt der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universität Rostock	
Hochschulstudium:	2016:	3. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
	2015:	2. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
	2013/14:	Auslandssemester an der Universität i Bergen, Norwegen
	2011:	1. Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
	2009:	Beginn Studium Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Promotionsbeginn	2013	

Aus der vorliegenden Arbeit sind 3 Publikationen und 2 Abstracts entstanden:

Publikationen:

- 1- Al-Khaled M, Scheef B. Symptomatic carotid stenosis and stroke risk in patients with transient ischemic attack according to the tissue-based definition. *Int. J. Neurosci.* 2015;1–5.
- 2- 1Scheef B., Al-Khaled M. Atrial fibrillation in patients with transient Ischemic attack in accordance with the tissue-based definition. *J. Vasc. Interv. Neurol.* 2016 Jun; 9(1): 23-7
- 3- Al-Khaled M, Scheef B. TEE findings in patients with tissue-based TIA. submitted

Abstrakte:

- 1- Scheef B, Al-Khaled M. „Vorhofflimmern bei Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke“ *87. Kongress der DNG, 2014, P34*
- 2- Al-Khaled M, Scheef B. „Findings of transesophageal echocardiography in patients with transient ischemic attack“ *9. World Stroke Congress, 2014, WSC-1088*