

Aus der Neurologischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten

Geschlechtsbezogene Unterschiede bei Patienten mit transienter  
ischämischer Attacke (TIA) –  
eine retrospektive Analyse der Mannheimer Schlaganfalldatenbank

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Azerkan Ogan

aus  
Andernach  
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Prof. Dr. med. Kristina Szabo

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	2
TABELLENVERZEICHNIS.....	3
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1 Transiente ischämische Attacke.....	4
1.2 Epidemiologie.....	4
1.3 Klinische Symptomatik .....	5
1.4 Pathogenese .....	6
1.5 Ätiologie und Risikofaktoren .....	7
1.6 Diagnostik.....	10
1.6.1 Farbkodierte Duplex- und Dopplersonografie .....	11
1.6.2 Nativ-CT und CT-Angiografie .....	12
1.6.3 DWI-MRT.....	13
1.7 Therapie .....	14
1.8 Prognose.....	17
1.9 Fragestellung.....	20
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>22</b>
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	22
2.2 Patientenselektion und TIA-Charakterisierung .....	22
2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	24
2.5 Statistische Analyse .....	25
2.6 Statistische Tests .....	26

3	ERGEBNISSE .....	27
3.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Geschlechtsspezifische Altersverteilung der TIA-Patienten .....	29
3.3	Prämorbides Funktionsniveau nach mRS .....	30
3.4	Prämorbides Funktionsniveau nach Altersgruppen .....	31
3.5	Rankin bei Entlassung nach mRS .....	32
3.6	Symptomdauer .....	33
3.7	Symptome .....	34
3.8	Symptome nach Altersgruppen .....	35
3.9	Wohnsituation.....	38
3.10	Wohnsituation nach Altersgruppen .....	38
3.11	Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen .....	40
4	DISKUSSION .....	42
4.1	TIA – Frauen im hohen Alter gefährdeter als Männer?.....	42
4.2	Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor? .....	43
4.3	Die Bedeutung der Symptomart und -dauer .....	45
4.4	Geschlechterspezifische Differenzen im Funktionsniveau.....	47
4.5	Differenzen im TIA-Management und der Prognose .....	48
4.6	Limitationen der Studie.....	50
4.7	Fazit.....	51
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	55
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	56
7	LEBENS LAUF .....	65
8	DANKSAGUNG .....	66

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

TIA	Transiente ischämische Attacke
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
mRS	modifizierte Rankin-Skala
ZNA	Zentrale Notaufnahme
EKG	Elektrokardiografie
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
CEA	Carotis-Endarteriektomie
VF	Vorhofflimmern
BMI	Body-Mass-Index
MR-Angio	Magnetresonanztomographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Übersicht über die Methodik der Datenerfassung.....	22
Abbildung 2: Geschlechterspezifische Altersverteilung der TIA-Patienten unserer Kohorte...	28
Abbildung 3: Geschlechterspezifische Häufigkeit des prämorbidem Funktionsniveaus.....	29
Abbildung 4: Prämorbidem Funktionsniveau bei Männern im Altersgruppenvergleich.....	30
Abbildung 5: Prämorbidem Funktionsniveau bei Frauen im Altersgruppenvergleich.....	31
Abbildung 6: Geschlechterspezifische Häufigkeit des Rankin bei Entlassung.....	32
Abbildung 7: Symptomdauer im Vergleich zwischen Männern und Frauen.....	33
Abbildung 8: Häufigkeit der Symptome bei Männern.....	33
Abbildung 9: Häufigkeit der Symptome bei Frauen.....	34
Abbildung 10: Wohnsituation der TIA-Patienten im Geschlechtervergleich.....	36
Abbildung 11: Wohnsituation TIA-Patienten nach Altersgruppen im Geschlechtervergleich...	37
Abbildung 12: Versorgungssituation der TIA-Patienten im Geschlechtervergleich.....	38

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: ABCD <sup>2</sup> -Score.....	17
Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit Diagnose einer transienten ischämischen Attacke (G45.X) aus der Schlaganfalldatenbank der Neurologischen Klinik.....	27
Tabelle 3: Unterschiede in den Häufigkeiten der TIA-Symptome nach Altersgruppen im Vergleich zwischen den Geschlechtern.....	35
Tabelle 4: Literaturübersicht: Transient ischämische Attacke und geschlechtsspezifische Unterschiede.....	50

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Transiente ischämische Attacke

Eine transiente ischämische Attacke (TIA) wurde ursprünglich als ein ischämisch bedingtes neurologisches Defizit definiert, das sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildet.<sup>1-4</sup> Häufig dauern die Symptome allerdings nur 1-2 Minuten an, die Hälfte der TIAs dauert weniger als 30 Minuten und nur 10% der Attacken dauern länger als 6 Stunden.<sup>1</sup> Diese „zeitbasierte“ Definition war unter vielen Autoren umstritten, da moderne bildgebende Verfahren, insbesondere die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) gezeigt hat, dass bei bis zu 50% der Patienten<sup>1a</sup> mit einer klinisch flüchtigen Symptomatik, die <24 Stunden andauert, bereits kleine Infarkte des Gehirns nachgewiesen werden können und somit als Schlaganfall zu bewerten und zu behandeln sind.<sup>2</sup> Somit kann allein durch die Dauer der Symptomatik nicht zwischen einer TIA und einem manifesten Schlaganfall differenziert werden. Neuere Definitionen verzichten daher auf ein explizites Zeitfenster und charakterisieren die TIA gemäß der „gewebebasierten“ Definition als eine transiente Episode einer neurologischen Dysfunktion ausgelöst durch fokale Ischämien des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, jedoch ohne Nachweis eines akuten Infarktes.<sup>1, 2, 5</sup>

## 1.2 Epidemiologie

Eine große Anzahl von Studien hat sich mit der Inzidenz, Prävalenz und den demographischen Faktoren von TIAs beschäftigt. Hierbei konnte eine hohe Variabilität der Erkrankungsrate festgestellt werden.

Eine italienische Studie aus dem Jahre 2017, die die Inzidenzrate einer Population im Jahre 2011 analysierte, zeigte, dass die grobe jährliche Inzidenzrate für TIA-Patienten bei 35,2/100.000 beziehungsweise 28,6/100.000 Einwohnern nach Standardisierung an die europäische Population im Jahre 2011 lag.<sup>6</sup> Zudem zeigte sich, dass TIAs bei Patienten <45 Jahren seltener auftreten und ein Anstieg der jährlichen Inzidenz mit

---

<sup>1a</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

zunehmenden Alter zu beobachten ist. Die jährliche Inzidenzrate lag in dieser Studie bei Männern und Frauen auf etwa gleichem Niveau.<sup>6</sup>

Eine Gruppe aus Forschern verglich die epidemiologischen Daten vergangener Studien in mehreren Ländern. So zeigte eine europäisch-amerikanische Population eine Prävalenz für TIAs von 2,9 und 5,7 bei Männern und Frauen pro 1000 Einwohnern.<sup>3</sup> Eine andere europäisch-amerikanische Population zeigte altersabhängige Prävalenzraten von 4,9 bis 30,3 bei Männern und Frauen pro 1000 Einwohnern. In einer japanischen Studie wurden hingegen Prävalenzraten von 4,9 pro 1000 Einwohnern beobachtet.<sup>3</sup> Weiterhin konnte in der IBERICTUS-Studie aus dem Jahre 2006 für TIAs eine jährliche Inzidenz von 2,02 und 1,73 bei Männern und Frauen pro 1000 Einwohnern beobachtet werden.<sup>3</sup> Mehrere Studien konnten zudem bestätigen, dass Frauen bei Diagnosestellung älter sind als Männer und die Inzidenzrate mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern zunimmt.<sup>7-9</sup> Bei Patienten mit einem Schlaganfall, trat eine vorangegangene TIA mit einer Prävalenz von 7-40 % auf.<sup>2</sup>

### **1.3 Klinische Symptomatik**

Die häufigsten Symptome, die bei Patienten mit einer TIA auftreten, sind unilaterale motorische Ausfälle, gefolgt von Sprach- und Sprechstörungen sowie sensiblen Ausfallerscheinungen, welche zu den klassischen Symptomen einer TIA gezählt werden.<sup>10</sup> Laut einer weiteren Studie ist Schwindel ein sehr häufiges unspezifisches Symptom einer TIA.<sup>3</sup> Übelkeit, motorische Ungeschicklichkeit oder ein vorübergehender Tremor, der einige Sekunden bis Minuten andauert, können weitere unspezifische Anzeichen einer TIA sein.<sup>10</sup> Aber auch die Amaurosis Fugax, also der selbstlimitierte, schmerzlose und einseitige Visusverlust, gehört zu den klassischen Symptomen einer TIA.<sup>10</sup> Andere Quellen geben auch Kopfschmerzen oder einen Krampfanfall als Begleitsymptom einer TIA an.<sup>11</sup> Hier muss kritisch zwischen eindeutigen fokalen Ausfällen der Hirnfunktion, zwischen weniger spezifischen Ausfallssymptomen und Begleitsymptomen sowie unspezifischen Symptomen einer TIA differenziert werden.

Eine Gruppe von Forschern kam zu dem Ergebnis, dass Frauen Kopfschmerzen häufiger angeben als Männer. Insgesamt gaben hier 24-30% der Patienten das Symptom Kopfschmerz im Rahmen einer TIA an.<sup>10</sup> Eine Studie aus dem Jahre 2015, die sich mit

der geschlechtsspezifischen klinischen Präsentation der Patienten befasste, kam zu dem Ergebnis, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger motorische Symptome vorwiesen (53.5% vs. 30.8%), wohingegen die Männer öfter Sehstörungen (24.6% vs. 9.9%), Schwindel (30.8% vs. 19.7%) und „andere Symptome“ (36.9% vs. 22.5%) angaben. Zudem gaben die Frauen eine längere Symptombdauer an.<sup>12</sup>

## 1.4 Pathogenese

Die Pathogenese einer TIA richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache. Allen Ursachen gemeinsam ist die transiente Unterbrechung des arteriellen Blutflusses zu einem bestimmten Bereich des Gehirns.

Dabei lassen sich folgende Ursachen einer TIA unterscheiden:<sup>13</sup>

- Atherothrombose der großen Arterie (Makroangiopathie): Dies kann eine intrakranielle oder extrakranielle Atherothrombose sein. Der Mechanismus kann ein Mangel an Blutfluss distal zur Stelle der arteriellen Stenose oder eine Embolie von Arterie zu Arterie sein, was den häufigeren Mechanismus darstellt.
- Ischämische Erkrankungen kleiner Gefäße (Mikroangiopathie): Die zugrundeliegende Pathologie ist entweder Lipohyalinose oder Arteriosklerose der kleinen Gefäße. Der häufigste Risikofaktor ist Bluthochdruck, gefolgt von Diabetes mellitus und Alter.
- Kardiale Embolie: Ein Gerinnsel in der Herzkammer, am häufigsten im linken Vorhof, als Folge von Herzrhythmus- und Wandbewegungsstörungen.
- Kryptogen: Dies bezeichnet das Vorliegen eines kortikalen bzw. embolischen Ischämieusters ohne identifizierbare Atherothrombose oder Nachweis einer kardialen Emboliequelle. Dies wird oft auch als ESUS (embolic stroke of unknown source) bezeichnet.
- Andere seltene Ursachen wie arterielle Dissektion oder andere Zustände erhöhter Hyperkoagulabilität.

In einer Studie aus dem Jahre 2015 wurde die Ursache in 26% aller diagnostizierten TIAs als kryptogen, in 11% als kardioembolisch, in 11% als atherosklerotische Erkrankung der großen Gefäße, in 13% als ischämische Erkrankung der kleinen Gefäße sowie in 4% mit unbekannter Ursache und in 2% als andere Ursache bewertet.<sup>14</sup>

Eine atherosklerotische Erkrankung der großen Gefäße ist in einer Studie aus 2014 für etwa 30% der TIAs verantwortlich gewesen. Aufgrund der großen Bedeutung dieses Subtyps wurde eine Therapie mit Plättchenaggregationshemmern empfohlen, da hiermit eine Reduktion vaskulärer Ereignisse und damit auch TIAs um 22% erzielt werden konnte.<sup>15</sup> Die gleiche Studie zeigte auch, dass ischämische Erkrankungen der kleinen Gefäße für etwa 20% der TIAs verantwortlich waren. Vorhofflimmern war mit 10-12% ebenfalls ein wichtiger Faktor in der Entstehung einer TIA und erhöhte zudem das Risiko eines Schlaganfalls um 12% pro Jahr.

Eine Studie aus dem Jahre 2012 zeigte, dass 36,6% der TIA-Patienten eine Embolie als Ursache ihrer Diagnose aufwiesen. Zudem wiesen die Patienten signifikant häufiger ulzerierte Plaques vor als die Kontrollgruppe, wodurch sie ein 15-fach erhöhtes Risiko hatten, eine TIA zu entwickeln im Vergleich zu Personen ohne Plaques. Weiterhin hatten Patienten mit Atheromen an der Aortenklappe ein 3,82-fach erhöhtes Risiko, eine TIA zu erleiden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch zeigten Patienten mit einer Thrombose der unteren Extremität ein 3,82-fach erhöhtes Risiko für eine TIA.<sup>16</sup>

## 1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Eine Vielzahl von Studien hat sich in den letzten Jahren mit Risikofaktoren beschäftigt, die eine TIA begünstigen können. Dabei zeigten folgende Faktoren die größte Häufigkeit im Zusammenhang mit einer TIA an:

- Arterielle Hypertonie
- Vorhofflimmern
- Chronische Herzinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit
- Frühere TIA oder Schlaganfall und positive Familienanamnese

- Geschlecht
- Höheres Alter
- Diabetes mellitus
- Nikotinkonsum
- Alkoholkonsum
- Dyslipidämien
- Adipositas
- Mangel an körperlicher Aktivität

Die arterielle Hypertonie stellt eines der größten Risikofaktoren einer TIA dar. Eine japanische Studie aus dem Jahre 2014 beobachtete eine Prävalenz von 65% für arterielle Hypertonie bei TIA-Patienten.<sup>17</sup> Chinesische Forscher gaben ebenso die Hypertonie als häufigsten Risikofaktor an, mit einer Prävalenz von 58,8% bei Männern und 55,5% bei Frauen.<sup>18</sup> Ebenso konnten Forscher einen signifikanten Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertonie und dem Risiko eines Schlaganfalls nach einer TIA nachweisen. Bezüglich der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie zeigten in einigen Studien Frauen häufiger eine arterielle Hypertonie als Männer.<sup>19</sup> Jedoch zeigten weitere Studien gegensätzliche Ergebnisse.<sup>20</sup>

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt das Vorhofflimmern dar. Verglichen mit der Normalbevölkerung besteht bei TIA-Patienten häufiger ein Vorhofflimmern.<sup>21</sup> So konnte sogar gezeigt werden, dass persistierendes Vorhofflimmern öfter bei TIA-Patienten zu beobachten ist als bei Schlaganfallpatienten.<sup>3</sup> In einer Untersuchung aus dem Jahre 2019 wurde die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei TIA-Patienten mit 29,8% angegeben.<sup>22</sup> Über mehrere Studien hinweg zeigten Frauen häufiger ein Vorhofflimmern auf als Männer.<sup>18, 23</sup> Zudem war mit zunehmendem Alter der TIA-Patienten auch eine Zuwachs der Prävalenz von Vorhofflimmern zu beobachten.<sup>24</sup> Dies ist auch mit der allgemeinen Zunahme der Vorhofflimmer-Prävalenz im hohen Lebensalter zu erklären. Eine Studie mit TIA-Patienten aus dem Jahre 2019 zeigte, dass 57,4% der Männer und Frauen eine koronare Herzkrankheit und in 18,2% der Fälle eine chronische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte aufwiesen.<sup>22</sup> Frauen zeigen hierbei eine niedrigere Prävalenz für koronare Herzkrankheiten.<sup>23, 25</sup> Eine positive Familienanamnese für TIAs oder Schlaganfälle stellt einen nicht zu vernachlässigenden Risikofaktor dar. So zeigte eine chinesische Studie aus dem Jahre 2021, dass 22,3% der Männer

und 20% der Frauen, die die Diagnose einer TIA erhielten, eine positive Familienanamnese für TIAs und Schlaganfälle vorwiesen.<sup>18</sup> Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen konnte sowohl für die positive Familienanamnese als auch bereits erlittene TIAs und Schlaganfälle nicht festgestellt werden.<sup>25</sup> Das männliche Geschlecht stellt wie auch bei Schlaganfällen einen wesentlichen Risikofaktor für eine TIA dar. Begründet ist dies insbesondere durch die höhere Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Männern. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil der Frauen jedoch zu. Dies lässt sich durch die allgemein höhere Lebenserwartung der Frauen verglichen zu den Männern erklären. Frauen zeigen in mehreren Studien ein höheres Lebensalter bei Erstdiagnose einer TIA.<sup>25-27</sup> Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Symptombdauer einer TIA. So zeigte eine schwedische Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer der Symptomatik und dem Lebensalter.<sup>21</sup> Zudem konnte man hier unabhängig vom Geschlecht eine Zunahme von Sprach- und Sprechstörungen im hohen Lebensalter beobachten.

Unabhängig vom ätiologischen Subtyp einer TIA stellt der Diabetes mellitus einen unabhängigen Risikofaktor dar.<sup>28</sup> So zeigt diese Erkrankung eine höhere Prävalenz bei TIA-Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation.<sup>21</sup> Eine Gruppe von japanischen Forschern kam zu dem Ergebnis, dass 26% der TIA-Patienten einen bereits bekannten Diabetes mellitus vorwiesen.<sup>17</sup> Darüber hinaus zeigte eine Studie aus dem Jahre 2016, dass die vorbestehende Diagnose eines Diabetes mellitus signifikant mit einer längeren Symptombdauer der TIA-Symptomatik verbunden ist.<sup>21</sup> In einigen Studien zeigte der Vergleich in einer TIA-Population, dass Männer signifikant häufiger einen Diabetes mellitus aufweisen als Frauen.<sup>29,22</sup> Andere Studien kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen.<sup>18</sup> Der langjährige Nikotinkonsum stellt für eine Vielzahl von Erkrankungen einen wesentlichen Risikofaktor dar. So betrug der Anteil einer Population von Schlaganfall und TIA-Patienten, die regelmäßig rauchen, 11,6%.<sup>22</sup> Eine Gruppe schwedischer Forscher fand heraus, dass die Prävalenz von Rauchern in der TIA-Population wesentlich höher lag im Vergleich zur Gesamtpopulation. Zudem konnten sie hier einen Überhang bei den Männern beobachten.<sup>21</sup> Beobachtet man weiter die geschlechtsspezifischen Unterschiede, lassen sich eindeutige Divergenzen feststellen. Eine Studie aus China kam zu dem Ergebnis, dass Rauchen den Risikofaktor mit der größten Differenz zwischen den Geschlechtern bei TIA-Patienten darstellt mit 41,3%

rauchenden Männern im Vergleich zu 4,2% rauchenden Frauen.<sup>18</sup> Dies konnte in mehreren Untersuchungen bestätigt werden.<sup>23, 26, 27, 29, 30</sup>

Auch der Alkoholkonsum stellt ähnlich wie der Nikotinkonsum einen erheblichen Risikofaktor dar, insbesondere für die männliche TIA-Population. So trinken signifikant häufiger Männer als Frauen überdurchschnittlich viel Alkohol.<sup>26</sup> Eine Studie kam sogar zu dem Ergebnis, dass der Anteil der Männer, die einen schädlichen Alkoholkonsum vorwiesen, bei 55% lag im Vergleich zu den Frauen mit 15%.<sup>27</sup>

Unter die Dyslipidämien fallen die Hypercholesterinämien mit erhöhtem Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie erniedrigtem HDL-Cholesterin und die Hypertriglyzeridämien. Sie stellen einen bereits bekannten erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre aber auch zerebrovaskuläre Erkrankungen dar. In einer Studie aus dem Jahre 2019 zeigten 6,4% der Patienten geschlechterunabhängig eine Hypercholesterinämie.<sup>22</sup> Eine andere Studie berichtete sogar von einem Anteil von 29% der TIA-Patienten mit Dyslipidämien.<sup>17</sup> Im Hinblick auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede lassen sich keine eindeutigen Differenzen feststellen. So kam eine Gruppe aus Forschern zu dem Ergebnis, dass Frauen in einer TIA-Population signifikant häufiger Dyslipidämien vorwiesen.<sup>26</sup> Eine andere Studie kam wiederum zu gegensätzlichen Ergebnissen.<sup>25</sup>

Wie auch die Dyslipidämien, stellt auch der Adipositas einen wesentlichen Risikofaktor für eine große Anzahl an Erkrankungen dar und so auch der TIA. Eine Studie aus dem Jahre 2021 verglich die geschlechtsspezifischen Risikofaktoren von TIA-Patienten. Hierbei wiesen Frauen mit 35,7% häufiger eine Adipositas auf als Männer mit 29,5%. Auch der Vergleich der körperlichen Aktivität zeigte ähnliche Ergebnisse. Frauen zeigten eine geringere körperliche Aktivität auf als Männer (13,6% vs. 16,7%).<sup>18</sup>

## **1.6 Diagnostik**

Bei Verdacht auf eine TIA ist eine zeitnahe und zielgerichtete Diagnostik essenziell, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Hierbei geben verschiedene Leitlinien einen Zeitrahmen von 24 Stunden nach erstmaligem Auftreten der TIA-Symptomatik an.<sup>2, 31, 32,33</sup> Der Patient sollte nach zügiger Einweisung in die Klinik von einem erfahrenen Neurologen untersucht werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass die erste

Einschätzung des Patienten durch einen Stroke-Spezialisten die Prognose des Patienten verbessern kann.<sup>34</sup> Hierbei steht das Erkennen der klassischen aber auch atypischen Symptome einer TIA an erster Stelle. Entsprechend der Symptomatik kann der Neurologe einschätzen, welches Stromgebiet der Gefäßversorgung betroffen sein könnte. Die umgehende Vorstellung des Patienten in einer TIA-Klinik bzw. Stroke-Unit mit Fachexperten ist aufgrund der schnelleren und breiteren Verfügbarkeit diagnostischer Instrumente für alle Patienten mit Verdacht auf eine TIA zu empfehlen.<sup>5</sup> Im Verlauf ist auch ein EKG, eine Echokardiografie sowie Laboruntersuchungen mit Bestimmung der D-Dimere zu empfehlen.<sup>17</sup>

Die Übereinstimmung bezüglich der klinischen Diagnose einer TIA kann selbst zwischen erfahrenen Neurologen stark schwanken.<sup>35</sup> So konnte eine Studie eine Spannweite von 42% bis 73% beobachten.<sup>36</sup> Aufgrund des häufigen Auftretens von Schlaganfällen nach TIAs kommt der anschließenden Bildgebung für die Erkennung und Behandlung der Ursache und somit auch für die Sekundärprophylaxe eine große Bedeutung zu. Hierfür stehen eine Bandbreite von Bildgebungsverfahren zur Verfügung. Dazu gehört unter anderem die Farbkodierte Duplexsonografie der Halsgefäße sowie des Schädels, das native CT sowie die CT-Angiografie und das DWI-MRT. Diese sollen nun im Einzelnen besprochen werden.

### **1.6.1 Farbkodierte Duplex- und Dopplersonografie**

Die farbkodierte Duplexsonografie stellt die einfachste, schnellste, günstigste und am weitesten verfügbare Bildgebungsmodalität in der Diagnostik der TIA dar. Sie hat insbesondere ihre Bedeutung in der Detektion atherosklerotischer Veränderungen der extrakraniellen Karotiden.<sup>37</sup> Während die cervikale Sonografie der Beurteilung der großen Halsarterien dient, lassen sich mit der transkraniellen Duplexsonografie hämodynamische Prozesse stenosierender und okklusiver Erkrankungen der intrazerebralen Arterien beurteilen.

Ein Vergleich von TIA- und Non-TIA-Patienten konnte zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied zugunsten der TIA-Gruppe in der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis interna (ACI) gibt. Einen alters- und geschlechtsspezifischen Unterschied konnte man hierbei nicht beobachten.<sup>37</sup> Eine weitere Studie kam bei Untersuchungen

mit der Dopplersonografie zum dem Ergebnis, dass sich mit 50% ein Großteil der Plaques in der ACI im Bereich der Bifurkation ansiedelten.<sup>38</sup> So konnte man auch beobachten, dass die farbkodierte Bildgebung der B-Mode Sonografie überlegen war in der Identifizierung von Plaques. Die Beurteilung der Plaque-Eigenschaften vor revascularisierenden Maßnahmen wie der CEA kann ebenfalls mit der Sonografie durchgeführt werden. Hierbei erfolgt die Einteilung des Stenosegrades sowie Beurteilung des Flussprofils. Eine Studie hat hier gezeigt, dass echoarme mobile Plaques und ulzeröse Formationen in der Sonografie ein hohes Risiko für nachfolgende ischämische Attacken bergen.<sup>17</sup> Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie aus dem Jahre 2014.<sup>39</sup> Die transkranielle Duplex- und Dopplersonografie ermöglicht es, in Echtzeit und am Krankenbett Informationen zum zerebralen hämodynamischen Geschehen, zerebralen Embolien sowie Flusseigenschaften aus verschiedensten intrakraniellen Versorgungsgebieten zu erhalten.<sup>39</sup>

Die Duplex- und Dopplersonografie hat jedoch auch ihre Schwächen. So ist die Dopplersonografie in der Detektion von Stenosen im posterioren Stromgebiet der CT- oder MR-Angiografie unterlegen.<sup>40</sup> Zudem ist diese Bildgebungsmodalität stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Trotz der wenigen Nachteile, die die Sonografie mit sich bringt, nimmt sie einen wichtigen Platz in der Diagnostik der TIA und anderer zerebrovaskulärer Erkrankungen ein.

### **1.6.2 Nativ-CT und CT-Angiografie**

Das Nativ-CT wird in einer Studie aus dem Jahre 2014 als die häufigste verwendete Bildgebung in der TIA-Diagnostik angegeben. Einerseits aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit und andererseits aufgrund der breiten Verfügbarkeit in den Kliniken. Die Detektionsrate akut ischämischer Läsionen ist jedoch aufgrund der kurzen Ischämiedauer einer TIA sehr niedrig.<sup>31</sup> Diese wurde in einer anderen Studie mit 4% angegeben.<sup>41</sup> Trotz der niedrigen Genauigkeit in der Diagnosestellung einer TIA, kann das Nativ CT dem behandelnden Arzt als indirekter Marker einer Ischämie helfen das Risiko eines nachfolgenden Schlaganfalls einzuschätzen.

Die CT-Angiografie hat ihre Bedeutung in der TIA-Diagnostik vor allem im Nachweis von stenosierenden Prozessen. Ebenfalls lassen sich hiermit intrakraniell kalzifizierende Läsionen beurteilen.<sup>17</sup> Zudem ist das CT bzw. die CT-Angiografie eine Alternative für Patienten, die nicht einer MRT-Untersuchung zugeführt werden können. Dies können Kontraindikationen wie Metallimplantate sein aber auch die mangelnde Verfügbarkeit eines MRTs kann alternative Bildgebungen notwendig machen.

### **1.6.3 DWI-MRT**

Das DWI-MRT ist ein hoch sensitives und spezifisches Bildgebungsverfahren zur frühzeitigen Erkennung akut zerebral ischämischer Läsionen. Die Technik beruht darauf Veränderungen in der Diffusion der Wassermoleküle zu detektieren. Eine Abnahme der Bewegung der Wassermoleküle durch einen Einstrom von Wasser von extra- nach intrazellulär ist ein früher Hinweis ischämischer Zellveränderungen. Durch den hohen Kontrast der akuten DWI-Läsionen gegen den dunklen Hintergrund, können selbst kleinste Läsionen bei TIA-Patienten entdeckt werden, weshalb diese Bildgebung heutzutage einen großen Stellenwert in der Diagnostik der TIA hat.<sup>42</sup>

Der Einsatz des MRTs innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome hat sich zum Goldstandard in der Diagnostik akut zerebraler Infarkte infolge von vorübergehenden neurologischen Defiziten entwickelt. Hierfür herrscht ein allgemeiner Konsens in mehreren Studien.<sup>17, 31, 40</sup> So erlaubt ein positives DWI-MRT die Korrektur eines ursprünglichen TIA-Verdachts in einen akuten Infarkt. Ein negatives DWI hingegen definiert eine TIA.<sup>34</sup> Bei Patienten mit transient neurologischen Defiziten, die klinisch initial als TIA eingeordnet wurden, konnte ein DWI-Scan in 30-50% der Fälle akute Ischämien nachweisen.<sup>43</sup> Das DWI-MRT detektiert ischämische Läsionen früher als das CT. Zudem zeigt es eine bessere Interrater- und Intrarater-Reliabilität.<sup>31</sup>

Einige Studien konnten auch prognostische Auswirkungen eines positiven DWI-Scans beobachten. So erlitten 7% der TIA-Patienten mit positivem DWI einen Schlaganfall im Vergleich zu 0,5% mit negativem DWI.<sup>44</sup> Eine andere Studie zeigte ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall bei TIA-Patienten mit DWI-Läsionen. Zudem lag das 90-Tage Risiko eines Schlaganfalls bei diesen Patienten bei 15% im Vergleich zu 4% ohne derartige Läsionen.<sup>43</sup> TIA-Patienten mit auffälligem DWI-Scan haben somit

ein schlechteres Outcome. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit DWI-Läsionen älter sind und häufiger andere TIA-Risikofaktoren wie Atherosklerose der Karotiden vorweisen.<sup>10</sup> Im geschlechtsspezifischen Vergleich konnte gezeigt werden, dass Männer öfter hyperintense Läsionen im DWI-MRT aufzeigen als Frauen.<sup>45,27, 46</sup> Eine Studie aus dem Jahre 2012 zeigte, dass Sprach- und Sprechstörungen, motorische Symptome, Sehstörungen, sensorische Störungen sowie ein ABCD<sup>2</sup>-Score >4 Hinweise auf ein positives DWI-MRT waren.<sup>46, 47</sup> Zudem zeigten diese öfter Dyslipidämien, einen Nikotinkonsum sowie eine arterielle Hypertonie.<sup>46</sup>

Eine Analyse von TIA-Patienten in Japan zeigte, dass multiple Läsionen im DWI-MRT öfter mit dem männlichen Geschlecht, intrakranieller und extrakranieller Atherosklerose der großen Arterien, arterieller Hypertonie und multiplen TIAs vergesellschaftet war. Vorhofflimmern hingegen war öfter bei Patienten mit einzelnen Läsionen zu beobachten.<sup>48</sup> Auch konnte ein Zusammenhang zwischen einer Länge der TIA-Symptomatik >60 Minuten sowie ipsilateralen ACI-Stenosen mit positiven DWI-Läsionen festgestellt werden.<sup>49</sup>

Zusammenfassend sind DWI-MRTs im Hinblick auf die „gewebebasierte Definition“ der TIA ein enorm wichtiges diagnostisches Instrument, dessen Verfügbarkeit jedoch nicht in jedem Krankenhaus gegeben ist. Daher kommt der Versorgung des Patienten in spezialisierten Zentren, die diese Bildgebung anbieten können, eine wichtige Bedeutung zu.

## **1.7 Therapie**

Die Therapie der TIA lässt sich grob in die Primärprävention und die Sekundärprävention einteilen. Das Ziel der primären Prävention ist es hierbei das Risiko des Auftretens einer TIA oder eines nachfolgenden Schlaganfalls zu reduzieren. Dazu gehören die Kontrolle und Einstellung des Blutdrucks, des Blutzuckers und der Blutfette. Aber auch das Meiden von Zigaretten und dem übermäßigen Konsum von Alkohol nimmt einen wichtigen Stellenwert ein. Zudem ist eine regelmäßige körperliche Aktivität sowie eine salzarme mediterrane Kost zu empfehlen. Diese Punkte lassen sich im Allgemeinen unter Lifestyle-Faktoren einordnen und bilden die Grundbasis zur Prävention zerebraler ischämischer Ereignisse wie der TIA.

Studien haben gezeigt, dass eine medikamentöse antihypertensive Therapie das Risiko eines Schlaganfalls nach einer TIA reduziert. Somit ist eine an die TIA zügig anschließende Senkung des Blutdruckes deutlich zu empfehlen.<sup>50</sup> Der Blutdruck sollte nach einer TIA langfristig unter 140/90 mmHg gesenkt werden. Dabei kann man unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, der Vorerkrankungen sowie des Alters des Patienten einen systolischen Blutdruck von 120-130 mmHg anvisieren. Zur Blutdrucksenkung geeignete Substanzklassen sind die ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Calcium-Antagonisten sowie Kombi-Präparate der genannten Substanzen. Betablocker und Thiaziddiuretika werden nicht empfohlen.<sup>51</sup>

TIA-Patienten mit Nachweis einer manifesten Atherosklerose wird die Therapie mit Statinen mit intensiver Senkung der Lipidwerte empfohlen zur Senkung des Risiko eines nachfolgenden Schlaganfalls sowie kardiovaskulären Ereignissen.<sup>5</sup> Eine intensive LDL-Cholesterin-Senkung auf Werte <70 mg/dl zeigte sich hierbei einer Senkung <100 mg/dl überlegen. Alternativ kann auch eine Reduktion des LDL-Cholesterins von >50% des Ausgangswertes angestrebt werden.<sup>5</sup> Primär ist das Mittel der Wahl die Therapie mit Statinen.<sup>52</sup>

Die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei TIA-Patienten reduziert das Auftreten weiterer vaskulärer Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt. So konnte eine Studie mit Patienten, die eine TIA durchgemacht hatten, zeigen, dass Aspirin das Risiko für einen Schlaganfall und Myokardinfarkt von 21,4% auf 17,8% über einen 2-Jahres Zeitraum senkt. Die Risikoreduktion war hierbei gleichwertig bei Männern und Frauen und über alle Altersgruppen und unabhängig von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie.<sup>52</sup> Im Durchschnitt reduzieren Plättchenaggregationshemmer das Risiko für vaskuläre Ereignisse um 22% und sollten daher frühestmöglich in der Therapie einer TIA eingesetzt werden.<sup>15</sup>

Die zur Verfügung stehenden Substanzen sind Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Ticagrelor. Andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Dipyridamol, Ticlopidin oder Prasugrel können aufgrund des fehlenden Mehrnutzens oder ungünstigen Nebenwirkungsprofils für TIA-Patienten nicht empfohlen werden.<sup>52</sup>

Studien konnten zeigen, dass ASS unabhängig von der Dosis das Wiederauftreten vaskulärer Ereignisse reduziert. Bei Patienten mit symptomatischer intrakranieller Atherosklerose ist Aspirin genauso effektiv wie orale Antikoagulantien und weist dabei auch weniger Komplikationen auf.<sup>32</sup> Zu Beginn der Therapie mit Plättchenaggregationshemmern wird eine „loading dose“ mit 160-300 mg ASS pro Tag empfohlen, bis zum Erreichen eines stabilen Medikamentenspiegels und damit vollständigen Wirkung.<sup>52</sup> Diese sollte innerhalb von 48 Stunden nach erstmaligem Auftreten der TIA-Symptomatik gestartet werden. Frühere Studien haben die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel als Sekundärprävention nach einer TIA nicht empfohlen, aufgrund der gesteigerten Blutungsgefahr.<sup>52</sup> Die deutsche Gesellschaft für Neurologie gibt auf Basis von Ergebnissen neuerer Studien bei Hochrisiko-TIA Patienten ohne vorhergehende Thrombolyse oder endovaskuläre Thrombektomie und bei vertretbarem Blutungsrisiko die Empfehlung innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eine kurzzeitige doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel für 21 Tage oder alternativ ASS und Ticagrelor für 30 Tage durchzuführen.<sup>52</sup>

Orale Antikoagulantien reduzieren das Risiko eines nachfolgenden Schlaganfalls bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Daher wird eine Langzeit-Antikoagulation für TIA-Patienten mit kardial-embolischer Genese empfohlen. Hierfür stehen direkte orale Antikoagulantien wie Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban und Vitamin-K Antagonisten wie Warfarin und Phenprocoumon zur Verfügung. DOAKs sollten hierbei gegenüber Vitamin-K Antagonisten bevorzugt werden, solange keine Kontraindikationen für diese vorliegen. Für Patienten mit TIA und Vorhofflimmern, die keine Indikation für Vitamin-K Antagonisten vorweisen, ist Apixaban das primäre Mittel der Wahl.

Eine Carotis-Endarteriektomie wird für Patienten mit kürzlicher TIA und ipsilateraler hochgradigen Karotisstenose (70-99%) empfohlen. Bei mittelgradiger Stenose (50-69%) kann nach Abwägung von patientenspezifischen Risikofaktoren ebenfalls eine CEA in Erwägung gezogen werden. Bei Stenosen <50% gibt es keine Indikation für eine CEA. Die Operation sollte bei gegebener Indikation innerhalb von 2 Wochen durchgeführt werden.<sup>40</sup> Studien konnten zeigen, dass es zu einer absoluten Risikoreduktion eines nachfolgenden Schlaganfalls um 16% bei hochgradiger Stenose und 4,6% bei mittelgradiger Stenose nach einer CEA kommt.<sup>53</sup> Die Operationen sollten in

hierfür spezialisierten Zentren durchgeführt werden, um das perioperative Risiko zu senken. Als Alternative existiert die Carotis-Angioplastie und Stenting (CAS). Untersuchungen zeigten, dass das das 30-Tage-Letalitäts- und Schlaganfall-Risiko erhöht war im Vergleich zu Patienten, die eine CEA erhielten. Daher wird die CAS aktuell nur bei spezifischen Indikationen sowie Kontraindikationen für eine CEA empfohlen.<sup>40</sup>

## 1.8 Prognose

Prognostisch hat die TIA eine enorme Bedeutung in der Schlaganfalldiagnostik. Eine Vielzahl von Studien hat sich in den letzten Jahren mit der Prognose und dem Outcome von TIA-Patienten beschäftigt. Die Schlaganfall-Inzidenz ist bei TIA-Patienten höher im Vergleich zu Non-TIA-Patienten.<sup>7</sup> So zeigte eine Studie, dass 15-20% der Patienten innerhalb von 3 Monaten nach einer TIA einen Schlaganfall erlitten.<sup>54</sup> Eine andere Studie beobachtete ein Risiko von 10-15% für einen Schlaganfall in den kommenden 90 Tagen nach einer TIA, wovon sich allein die Hälfte in den ersten 48 Stunden manifestierte.<sup>5</sup> Weitere Forschungen fanden heraus, dass 2,6% der Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der Diagnose einer TIA aufgrund eines Myokardinfarktes, einer instabilen Angina pectoris, oder einer ventrikulären Arrhythmie hospitalisiert wurden. Eine Studie aus den USA gab die Rate von Schlaganfällen in den ersten 90 Tagen mit 10,5%, wovon auch hier die Hälfte in den ersten beiden Tagen auftraten.<sup>56</sup> Das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von 3 Monaten wurde mit 25,1% angegeben. Die Forscher gaben zudem unabhängige Risikofaktoren für einen nachfolgenden Schlaganfall bei TIA-Patienten an. Dazu gehören ein Alter >60 Jahren, ein Diabetes mellitus, eine Dauer der Symptomatik >10 Minuten, motorische Ausfälle sowie Sprach- und Sprechstörungen. Mit der Anzahl der Risikofaktoren nahm hierbei auch das Schlaganfallrisiko zu.<sup>55</sup> Ein deutsches Paper kam jedoch zu dem Ergebnis, dass Patienten mit kurzer TIA-Dauer häufiger weitere zerebrovaskuläre Ereignisse aufwiesen, als die mit längerer TIA-Dauer. Im funktionellen Outcome gab es abhängig von der Symptombdauer keine signifikanten Unterschiede.<sup>56</sup> Eine Studie aus dem Jahre 1990 gab das 6-Monats-Risiko einer TIA-Population für einen nachfolgenden Schlaganfall mit 8,8% und das 1-Jahres-Risiko mit 11,6% an.<sup>57</sup> Das Risiko kann durch Ursachenabklärung und rascher Einleitung einer Sekundärprophylaxe auf 2% gesenkt werden.<sup>58</sup> Eine irische Studie aus dem Jahre 2010 zeigte, dass 56,5% der TIA-Patienten, die innerhalb von 90 Tagen einen Schlaganfall erlitten hatten, keine medikamentöse

Therapie nach der initialen Diagnosestellung erhalten hatten.<sup>59</sup> Dies unterstreicht die Relevanz einer adäquaten Abklärung und Behandlung dieses Krankheitsbildes. Weiterhin konnte eine Gruppe aus Forschern einen starken Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Mortalitätsrisiko bei TIA-Patienten zeigen.<sup>60</sup>

Tab. 1: ABCD<sup>2</sup>-Score

A	Alter	<60 Jahre	>60 Jahre	
B	Blutdruck	<140 syst. und <90 diast. mmHg	>140 syst. und >90 diast. mmHg	
C	Klinische Symptome	andere Beschwerden	Sprachstörung ohne einseitige Schwäche	Einseitige Schwäche
D	Dauer der Symptome	<10 min	10 – 59 min	>60min
D	Diabetes mellitus	nein	ja	
	Punkte	0	1	2

Zur Abschätzung des individuellen Risikos der TIA-Patienten existieren zahlreiche Prognose-Scores. Der bekannteste ist der ABCD<sup>2</sup>-Score. Er wird in vielen Leitlinien als primäres Instrument zur Abschätzung und Identifizierung von Hochrisiko-Patienten für einen nachfolgenden Schlaganfall empfohlen. Der ABCD<sup>2</sup>-Score ermöglicht es Kliniken und Ärzten in der Notaufnahme schnell und unkompliziert Risiken und damit die erforderliche Dringlichkeit bei TIA-Patienten einzuschätzen und damit auch bei Bedarf eine schnelle Triagierung und Zuweisung in spezialisierte Zentren vorzunehmen.<sup>61</sup> Das Akronym steht hierbei für Alter >60 Jahren, Blutdruck systolisch >140 mm Hg und diastolisch >90 mm Hg, klinische Symptomatik, Dauer der Symptomatik sowie Diabetes mellitus. Die Patienten erhalten für jeden zutreffenden Faktor eine bestimmte Punktzahl, anhand derer das 2-Tages Schlaganfall-Risiko nach einer TIA abgeschätzt werden kann. Die Überlegenheit des ABCD<sup>2</sup>-Scores gegenüber anderen konnte bereits in mehreren Untersuchungen bestätigt werden.<sup>3, 40, 62</sup> So eignet sich dieses diagnostische Instrument sowohl zur Identifizierung von Hochrisiko- als auch Niedrigrisiko-Patienten für einen nachfolgenden Schlaganfall. TIA-Patienten zeigen regelmäßig höhere ABCD<sup>2</sup>-Scores als Patienten mit alternativen Diagnosen.<sup>63</sup> Daher macht ihn das auch zu einem wichtigen Tool im klinischen Alltag. Wolf et al. beschäftigten sich mit

der Frage, ob der zusätzliche Einsatz eines DWI-MRTs die Risikoeinschätzung verbessern könnte. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus ABCD<sup>2</sup>-Score und DWI-MRT das Schlaganfallrisiko nach einer TIA signifikant besser einschätzen konnte als der alleinige Einsatz des ABCD<sup>2</sup>-Scores.<sup>64</sup> Redgrave et al. konnten unter Patienten mit definierter TIA-Diagnose eine Korrelation zwischen DWI-Positivität und dem ABCD-Score feststellen.<sup>49</sup> Dies konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden.<sup>65</sup> Patienten mit einem ABCD<sup>2</sup>-Score >4 sowie Patienten mit Vorhofflimmern, Karotisstenose und Crescendo-TIA sollten einer Stroke-Unit zugeführt werden.<sup>5</sup> Crescendo-TIAs werden hierbei als behindernde, wiederkehrende und vorübergehende zerebrale oder retinale Ischämien definiert, die durch eine erhöhte Häufigkeit, Dauer oder Schwere der Ereignisse gekennzeichnet sind. Eine Studie aus dem Jahre 2016 konnte zeigen, dass TIA-Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn von einem Schlaganfall-Spezialisten untersucht wurden, signifikant höhere Scores aufwiesen als Patienten, die nach 24 Stunden gesehen wurden.<sup>66</sup> Ein ABCD<sup>2</sup>-Score >3 sollte Anlass zur Abwägung einer Krankenhauseinweisung des Patienten geben. Moderate und hohe ABCD<sup>2</sup>-Scores sind signifikant mit zerebral ischämischen sowie kardial ischämischen Ereignissen assoziiert. Aber auch niedrige Scores (0-3) bergen ein nicht zu unterschätzendes Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls, wenn keine zeitnahe Behandlung der TIA erfolgt.<sup>67</sup> Ein alleiniges Augenmerk auf diesen Score ist daher nicht zielführend und sollte immer nur als unterstützendes diagnostisches Instrument zum Einsatz kommen. Der Nutzen dieses Scores ist limitiert. So konnte eine Untersuchung zeigen, dass der ABCD<sup>2</sup>-Score weniger genau war bei Anwendung durch einen nicht Schlaganfall erfahrenen Arzt.<sup>34</sup>

TIA-Kliniken stellen ebenso einen wichtigen prognostischen Faktor in der Versorgung von TIA- und Schlaganfallpatienten dar. Die Nutzung von TIA-Kliniken mit 24-Stunden-Zugang und der sofortige Beginn einer vorbeugenden Behandlung kann die Dauer des Krankenhausaufenthalts und das Schlaganfallrisiko im Vergleich zum vorhergesagten Risiko erheblich reduzieren.<sup>17</sup> So können solche Kliniken Patienten mit kürzlich aufgetretener TIA schnellstmöglichen Zugang zu bildgebenden Verfahren wie CT/CTA, MR/DWI-MR, und Ultraschall verschaffen. Die Aufarbeitung kann mit kurzer Verzögerung einfacher durchgeführt werden, da alle Untersuchungstests am selben Standort verfügbar sind. Dies begünstigt einen schnellen und reibungslosen Ablauf in der Be-

handlung des Patienten und führt somit zu einer Verbesserung der Prognose für diesen. In Deutschland ist die Behandlung von TIA-Patienten auf einer Stroke-Unit der Standard. Die Behandlung in einer TIA-Klinik ist hierzulande daher nicht üblich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prognose des Patienten nach einer TIA durch viele Faktoren beeinflussbar ist. So kann der zielgerichtete Einsatz der genannten diagnostischen Instrumente das Outcome des Patienten positiv beeinflussen.

## 1.9 Fragestellung

Die zeitnahe und patientenspezifische Therapie einer TIA hat eine enorme Bedeutung für das Outcome des Patienten. In der Vergangenheit waren Frauen in Studien zu Schlaganfällen und TIAs oft unterrepräsentiert. Dieser „gender gap“ führte dazu, dass das Risiko für Frauen unter anderem für TIAs stark unterschätzt wurde. In einer Studie aus dem Jahre 2021 wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede von Patienten mit einer TIA auf mehrere Merkmale untersucht.<sup>9</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen bei Diagnosestellung signifikant älter sind. Männer zeigten öfter einen Nikotin- und schädlichen Alkoholkonsum auf und litten öfter an Atherosklerose. Ziel dieser Arbeit war es nun, Alter, prämorbidem Funktionsniveau, Funktionsniveau bei Entlassung, Symptombdauer und -charakter der TIA-Patienten sowie Wohn- und Versorgungssituation – gemäß aktueller Definition – in der Mannheimer Schlaganfalldatenbank herauszuarbeiten und geschlechtsspezifische Kausalitäten zu identifizieren.

Konkret wurden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

-Unterscheiden sich männliche und weibliche TIA-Patienten in den definierten Alterskategorien hinsichtlich der Häufigkeit einer TIA?

-Inwiefern unterscheiden sich männliche und weibliche TIA-Patienten hinsichtlich ihres prämorbidem Funktionsniveaus, sowohl über die gesamte Lebensspanne als auch in den verschiedenen Altersgruppen?

-Gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich des Rankin bei Entlassung bei TIA-Patienten?

-Gibt es Unterschiede in der Symptombdauer zwischen männlichen und weiblichen TIA-Patienten über ihre Lebensspanne hinweg?

-Wie unterscheiden sich die Art der Symptome bei männlichen und weiblichen TIA-Patienten, sowohl über die gesamte Lebensspanne als auch in den definierten Altersgruppen?

-Inwiefern hängt die Wohnsituation von TIA-Patienten von deren Geschlecht und Alter ab?

-Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgungssituation von TIA-Patienten?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 1965 Patienten mit der Entlassdiagnose TIA (ICD G45.X), die im Zeitraum von 2004 bis 2020 auf der Schlaganfallstation des Universitätsklinikums Mannheim behandelt wurden, eingeschlossen. Hierbei wurde auf die Schlaganfall-Datenbank der neurologischen Klinik der selbigen Universitätsklinik zurückgegriffen. Diese wurde erstmalig im Jahre 2004 angelegt und umfasst eine detaillierte Zusammenstellung der Schlaganfallpatienten. Zum Zeitpunkt der Analyse für diese Arbeit erhielt die Datenbank detaillierte Informationen zu über 16.500 Schlaganfallpatienten, die sich im Zeitraum von 2004 bis 2020 in stationärer Behandlung befanden. Die Einzelheiten werden im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes kontinuierlich erfasst und in die Datenbank eingepflegt. Die Datenbank erfasst unter anderem das Geschlecht, das Alter, die Vorerkrankungen, die Wohnsituation, die Versorgungssituation, die Anamnese, Diagnose, die Ergebnisse sämtlicher Zusatzdiagnostik sowie funktionelle Scores wie den NIHSS und mRS der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Jeder Datensatz umfasst etwa 100 verschiedene Variablen. Die Genehmigung zur kontinuierlichen Auswertung der Daten aus der Mannheimer Schlaganfalldatenbank erfolgte 2013 durch die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (Aktenzeichen 2013-813R-MA).

### 2.2 Patientenselektion und TIA-Charakterisierung

Nach Pseudonymisierung aller erfassten Patienten mit der Diagnose einer TIA, erfolgte eine detaillierte Überprüfung vordefinierter Merkmale einer TIA, die in der Datenbank nicht erfasst werden.

Zu Beginn wurde erfasst, ob die Symptome des Patienten bei Ankunft in der Zentralen Notaufnahme bereits sistiert waren. Diese Spalte wurde mit "Ja" bzw. "Nein" beantwortet. Weiterhin wurde die Symptombdauer in drei Gruppen unterteilt in <3 Stunden;  $\geq 3$  bis <12 Stunden;  $\geq 12$  bis  $\leq 24$  Stunden und unbekannte Symptombdauer. Zusätzlich wurde anhand der erfassten Anamnese die genaue Symptombdauer dokumentiert. Die genaue Symptombdauer wurde in Minuten angegeben. Im nächsten Schritt wurden die

Symptome definiert, die für unsere Analyse in Betracht kamen. Diese umfassten motorische Symptome, sensorische Symptome, Sprach- und Sprechstörungen, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Hypertensive Krise, Schwindel sowie atypische Symptome. Abbildung 1 zeigt die Schritte unserer Datenerfassung zu Beginn der Studie.

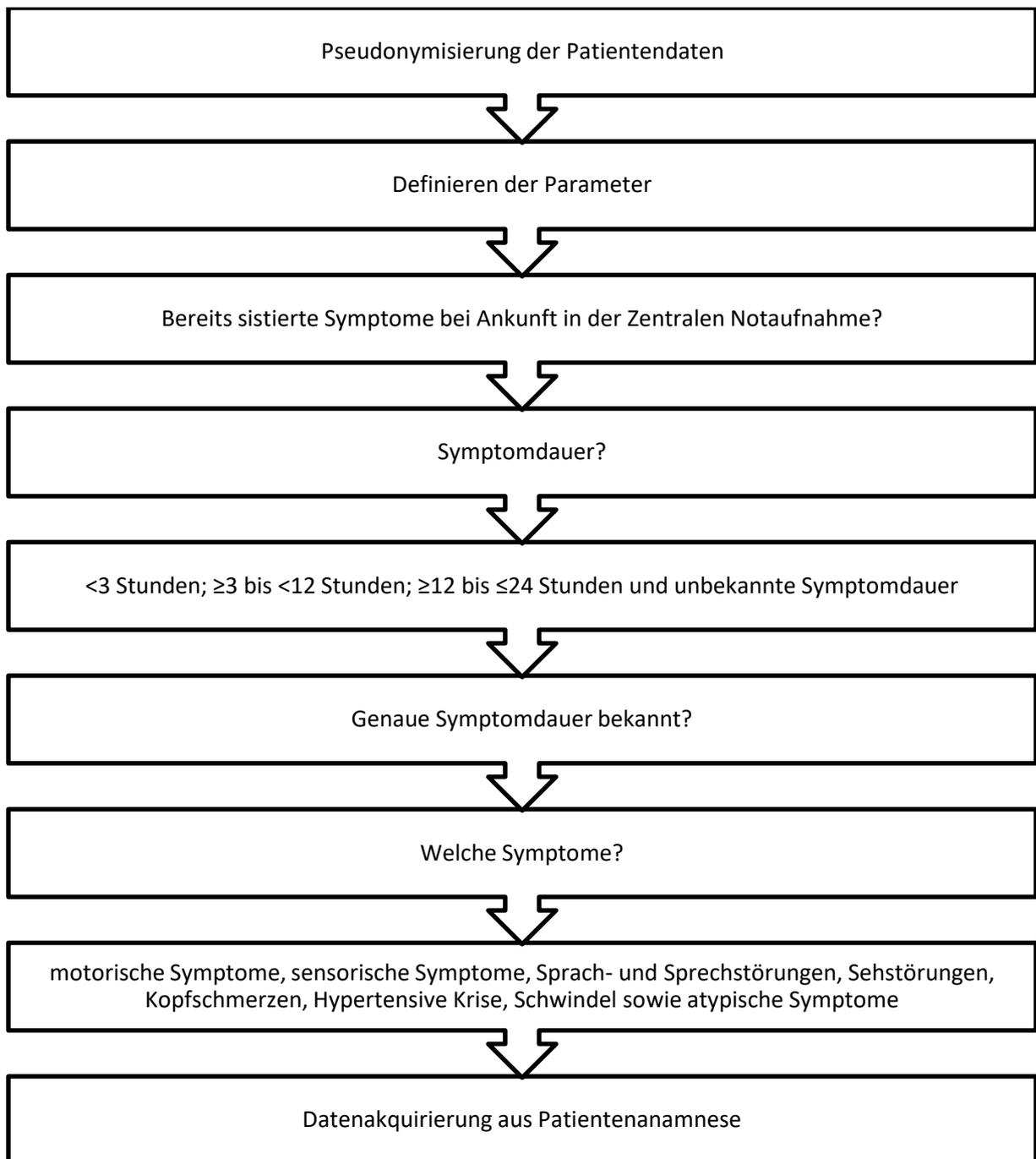


Abb. 1: Übersicht über die Methodik der Datenerfassung

## 2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In unserer retrospektiven Analyse wurde keine Alterseinschränkung vorgenommen. Ein Einschlusskriterium war das vollständige Zurückbilden der beschriebenen Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme. Patienten, die zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme persistierende Symptome vorwiesen, wurden aus unserer Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zunächst mit der Verdachtsdiagnose einer TIA aufgenommen wurden, aber bei denen sich im Therapieverlauf eine andere Erkrankung als Auslöser der neurologischen Symptomatik bestätigte, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Aufgrund des retrospektiven Designs gab es bei vereinzelt Patienten fehlende Parameter in der Datenakquirierung, die für unsere Analyse notwendig waren. Diese wurden aus Gründen der besseren statistischen Auswertbarkeit ebenfalls ausgeschlossen.

## 2.4 Merkmale und Variablen

Zur Erfassung altersspezifischer Auffälligkeiten in beiden Geschlechtern, wurden folgende Alterskategorien festgelegt:

- <30 Jahre
- >30 bis ≤50 Jahre
- >50 bis ≤70 Jahre
- >70 bis ≤90 Jahre
- >90 Jahre

Zudem erfolgte, wie eingangs schon beschrieben eine Unterteilung der geschlechtsspezifischen Symptombdauer in folgende Kategorien:

- <3 Stunden
- ≥3 bis <12 Stunden
- ≥12 bis ≤24 Stunden
- Unbekannte Symptombdauer

Die folgenden klassischen TIA-Symptome, Begleitsymptome, unspezifische sowie atypische Symptome wurde ebenfalls geschlechterspezifisch erfasst:

- Motorische Symptome
- Sensorische Symptome
- Sprach- und Sprechstörungen
- Sehstörungen
- Kopfschmerzen
- Hypertensive Krise
- Schwindel
- Atypische Symptome

Für alle oben genannten Symptome erfolgte eine altersgruppenbezogene Analyse zur besseren Veranschaulichung von altersabhängigen Auffälligkeiten. Das prämorbid Funktionsniveau und das Funktionsniveau bei Entlassung wurden mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS) erfasst. Der mRS beschreibt das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall und wird anhand einer Skala von 0-6 beschrieben, wobei mit aufsteigender Zahl das Ausmaß der Behinderung zunimmt. 0 steht hier für "Keine Symptome" und 6 für "Tod infolge des Schlaganfalls". Auch hier erfolgte eine geschlechterspezifische Analyse beider Variablen.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mittels der IBM SPSS Statistics Software durchgeführt. Weiterhin wurden die Wohnsituation sowie die Versorgungssituation der erfassten Patienten aus der Schlaganfall-Datenbank analysiert. Hier erfolgte eine Kodierung der Wohnsituation in allein vs. nicht allein und für die Versorgung in unabhängig vs. pflegebedürftig. Des Weiteren wurde die mRS erfasst. Ein prämorbid Funktionsniveau von 0, welches ein unauffälliges Niveau definiert, wurde mit 1 kodiert. Ein prämorbid Funktionsniveau von 1-5, also ein auffälliges Niveau, wurde mit 0 kodiert. Die mRS bei Entlassung, also das Ranking der Patienten bei Entlassung, wurde nach dem gleichen Schema kodiert.

## 2.6 Statistische Tests

Das Alter der Patienten wurde metrisch erfasst und durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Für die Gruppenvergleiche bezüglich des Alters wurde der studentische T-Test, für die ordinalskalierten Variablen "Prämorbides Funktionsniveau" und "Funktionsniveau bei Entlassung" der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Symptombdauer, die neurologischen Symptome und die Begleitsymptome wurden kategorial erfasst und mittels Pearson Chi<sup>2</sup>-Test analysiert. Die alters- und geschlechtsspezifischen Analysen sowie die Wohn- und Versorgungssituation wurden ebenfalls mittels Pearson Chi<sup>2</sup>-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angenommen.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv umfasste 1965 TIA-Patienten. Hiervon waren 1123 Männer (57,2%) und 842 Frauen (42,8%), womit in unserer retrospektiven Studie insgesamt mehr Männer als Frauen die Diagnose einer TIA erhielten. Das mittlere Lebensalter bei Diagnosestellung betrug bei den Männern 66,44 Jahre (Standardabweichung  $\pm$  13,5 Jahre) und bei den Frauen 69,51 Jahre (Standardabweichung  $\pm$  14,9 Jahre). Im statistischen Vergleich waren Frauen in unserer Analyse damit signifikant älter als Männer ( $p < 0,001$ ). Das prämorbid Funktionsniveau, das anhand der modifizierten Rankin-Skala angegeben wurde, zeigte zwischen beiden Geschlechtern ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Frauen zeigten ein signifikant schlechteres prämorbid Funktionsniveau auf als Männer ( $p = 0,002$ ). Das Funktionsniveau bei Entlassung zeigte, dass Frauen tendenziell ein schlechteres Ranking erhielten als die Männer. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ). Die Symptombdauer betrug in unserem Kollektiv beim überwiegenden Anteil der Patienten  $<3$  Stunden. Die Symptombdauer zwischen 12 und 24 Stunden kam im Datensatz nicht vor. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Unter den klassischen Symptomen zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger ( $p = 0,001$ ) unter Sprach- und Sprechstörungen litten. Insgesamt präsentierten sich 351 (41,7%) Patientinnen mit diesem Symptom im Vergleich zu 382 (34,0%) Patienten. Unter den restlichen klassischen Symptomen konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. Auch unter den Begleitsymptomen zeigten Frauen deutlich häufiger ( $p = 0,008$ ) hypertensive Krisen als Männer. Hier stellten sich insgesamt 59 (7,0%) Patientinnen im Vergleich zu 48 Patienten (4,3%) in der Zentralen Notaufnahme vor. Bei dem Begleitsymptom Kopfschmerz ( $p = 0,444$ ) sowie den atypischen Symptomen ( $p = 0,246$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Für weitere Details siehe Tabelle 1.

Tab. 2: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit Diagnose einer transienten ischämischen Attacke (G45.X) aus der Schlaganfalldatenbank der Neurologischen Klinik

n= 1965 (%)	Männer (N=1123) (57,2)	Frauen (N=842) (42,8)	P Wert
<b>Alter, MW (SA)</b>	66,44 (± 13,5)	69,51 (± 14,9)	<0,001***
<b>Prämorbid funktionelles Niveau mRS*, Median (1. und 3. Quartil)</b>	0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)	0,002**
<b>Funktionsniveau bei Entlassung, mRS, Median (1. und 3. Quartil)</b>	0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)	0,07
<b>Symptomdauer, n (%)</b>			
- < 3 Stunden	545 (48,5)	385 (45,7)	0,218 ns
- ≥ 3 bis < 12 Stunden	10 (0,9)	6 (0,7)	0,664 ns
<b>Neurologische Symptome, n (%)</b>			
- Motorische Symptome	499 (44,4)	356 (42,3)	0,340 ns
- Sensorische Symptome	437 (38,9)	323 (38,4)	0,803 ns
- Sprach-, Sprechstörung	382 (34,0)	351 (41,7)	0,001**
- Schwindel	154 (13,7)	102 (12,1)	0,297 ns
- Sehstörung	181 (16,1)	142 (16,9)	0,658 ns
<b>Begleitsymptome, n (%)</b>			
- Kopfschmerzen	64 (5,7)	55 (6,5)	0,444 ns
- Hypertensive Krise	48 (4,3)	59 (7,0)	0,008**
- Atypische Symptome	90 (8,0)	80 (9,5)	0,246 ns

mRS: modifiziertes Rankin Skala

MW: Mittelwert

SA: Standardabweichung

ns: nicht signifikant

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$

### 3.2 Geschlechtsspezifische Altersverteilung der TIA-Patienten

Wir analysierten die geschlechtsspezifische Altersverteilung unserer Kohorte. Die Altersverteilung für beide Geschlechter ist in Abbildung 2 zu sehen. In der Alterskategorie von < 30 Jahren erhielten jeweils 12 (0,6%) Männer und Frauen die Diagnose einer TIA. Weiterhin zeigten in der Alterskategorie > 30 bis ≤ 50 Jahre 156 (7,9%) Männer signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger eine TIA im Vergleich zu Frauen mit 103 (5,2%). Dieser Trend ( $p < 0,001$ ) ist auch in der Kategorie der > 50 bis ≤ 70-Jährigen zu beobachten. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis, dass in unserer Studie insgesamt mehr Männer als Frauen die Diagnose einer TIA erhielten. In der Alterskategorie > 90 Jahre hingegen präsentierten Frauen mit 27 (1,4%) signifikant häufiger ( $p = 0,005$ ) eine TIA als Männer mit 10 (0,5%). Insgesamt lässt sich geschlechterunabhängig feststellen, dass in den Alterskategorien > 50 bis ≤ 70 Jahre und > 70 bis ≤ 90 Jahre absolut und relativ am häufigsten die Diagnose einer TIA gestellt wurde. Hingegen lässt sich in den Kategorien der < 30-Jährigen und > 90-Jährigen die geringste Häufigkeit einer TIA beobachten.

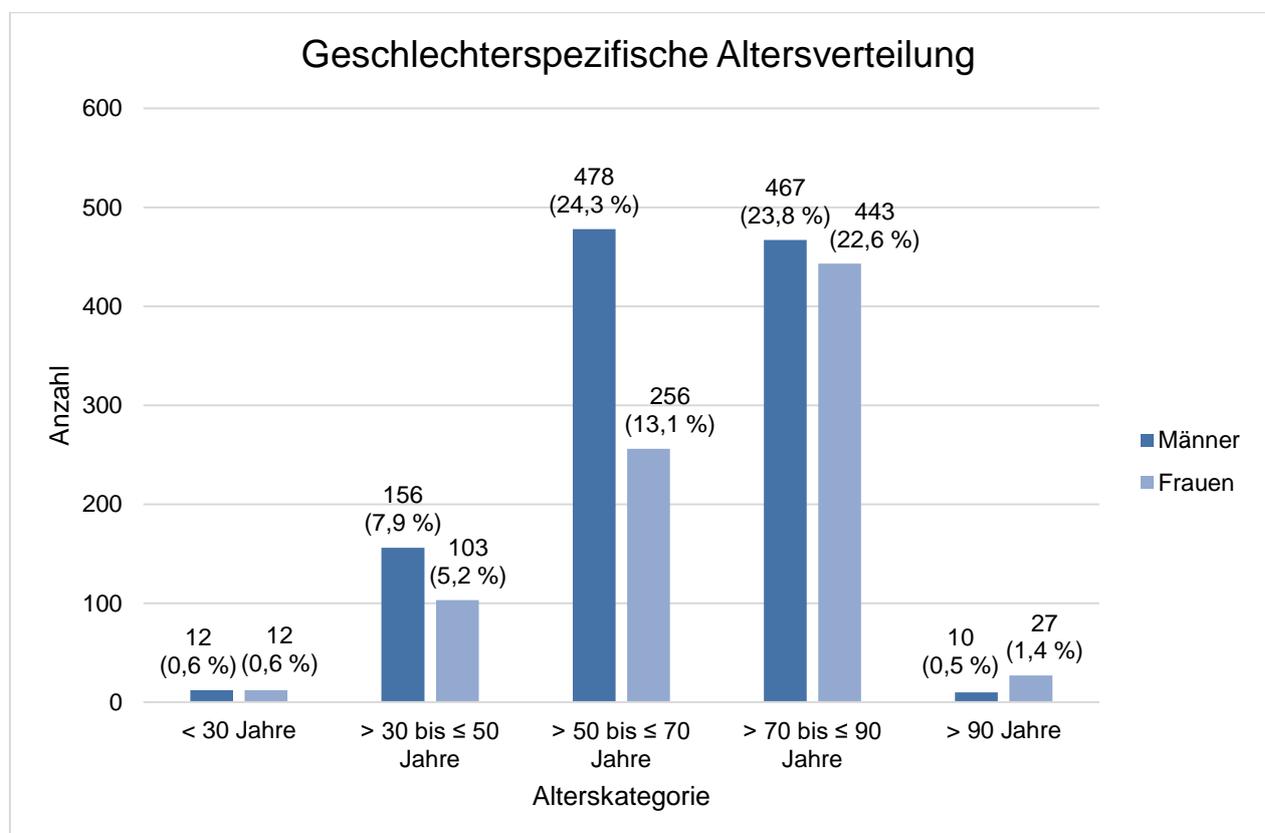


Abb. 2: Geschlechterspezifische Altersverteilung der TIA-Patienten unserer Kohorte

### 3.3 Prämorbidites Funktionsniveau nach mRS

In Abbildung 3 wird die Häufigkeit des prämorbiditen Funktionsniveaus gemäß der modifizierten Rankin-Skala nach Geschlecht getrennt dargestellt. Aufgrund fehlender Daten konnte das prämorbidite Funktionsniveau bei 158 Männern und 113 Frauen nicht ermittelt werden. Diese wurden daher nicht in die Analyse einbezogen. Somit wurden die Daten von 965 Männern und 729 Frauen erfasst. Mit 854 (88,5%) Männern und 608 (83,4%) Frauen zeigten die meisten Patienten bei Vorstellung keine Einschränkungen vor der Diagnosestellung einer TIA. Insgesamt lässt sich beobachten, dass über die Stufen 1 bis 5 hinweg Frauen häufiger vertreten sind als Männer. Dies bestätigt die vorausgegangene Aussage, dass Frauen ein signifikant schlechteres prämorbidites Funktionsniveau vorweisen als Männer.

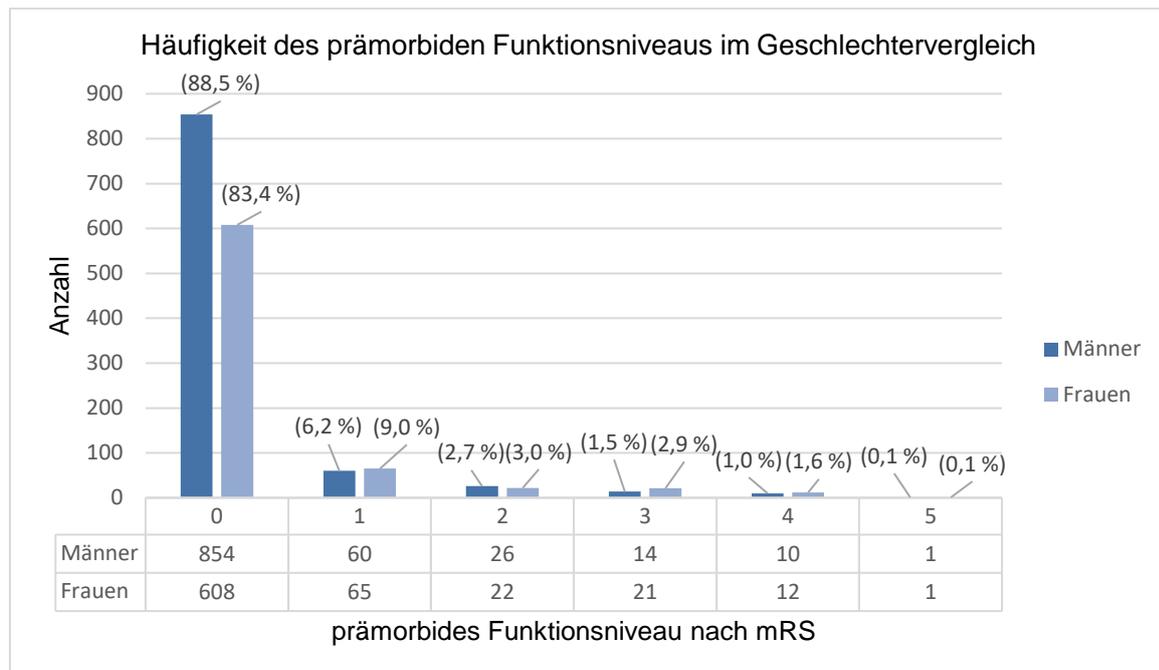


Abb. 3: Geschlechterspezifische Häufigkeit des prämorbiditen Funktionsniveaus

### 3.4 Prämorbides Funktionsniveau nach Altersgruppen

Hier wurde das prämorbide Funktionsniveau in den zuvor definierten Altersgruppen im Vergleich zwischen Männern und Frauen untersucht. Hierfür wurden die Daten von 965 Männern und 728 Frauen analysiert. Im Vergleich von Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigt sich: Insgesamt ist sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen eine Abnahme des Funktionsniveaus mit zunehmendem Alter zu beobachten. Frauen zeigen insgesamt ein schlechteres prämorbides Funktionsniveau auf als Männer. In der Gruppe der < 30-Jährigen ist zunächst kein geschlechtsspezifischer Unterschied im prämorbiden Funktionsniveau zu beobachten. Schon in der Altersgruppe der > 30 bis ≤ 50- Jährigen zeigen Frauen ein schlechteres Funktionsniveau als Männer, was jedoch statistisch nicht signifikant ist. 4,2% der Frauen haben hier einen mRS > 0 im Vergleich zu 3,7% der Männer. In der Altersgruppe der > 50 bis ≤ 70- Jährigen zeigen 95,3% der Männer ein unauffälliges (mRS 0) Funktionsniveau. Bei den Frauen liegt der Anteil nur bei 90,2%, was einen signifikanten ( $p = 0,012$ ) Unterschied darstellt.

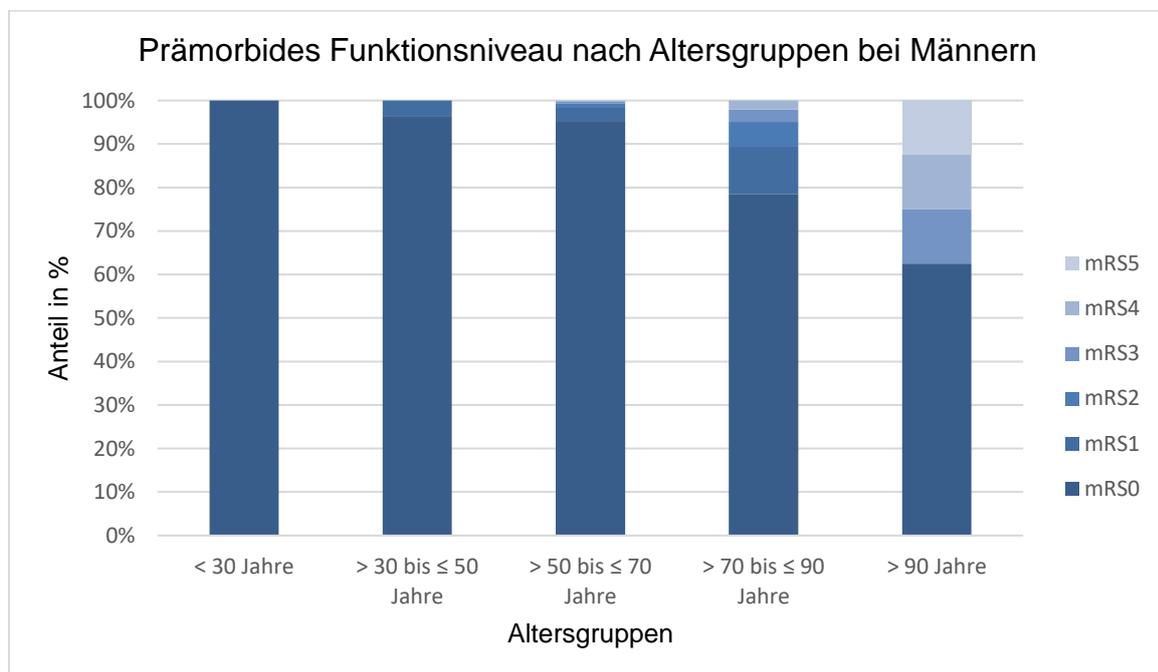


Abb. 4: Prämorbides Funktionsniveau bei Männern im Altersgruppenvergleich

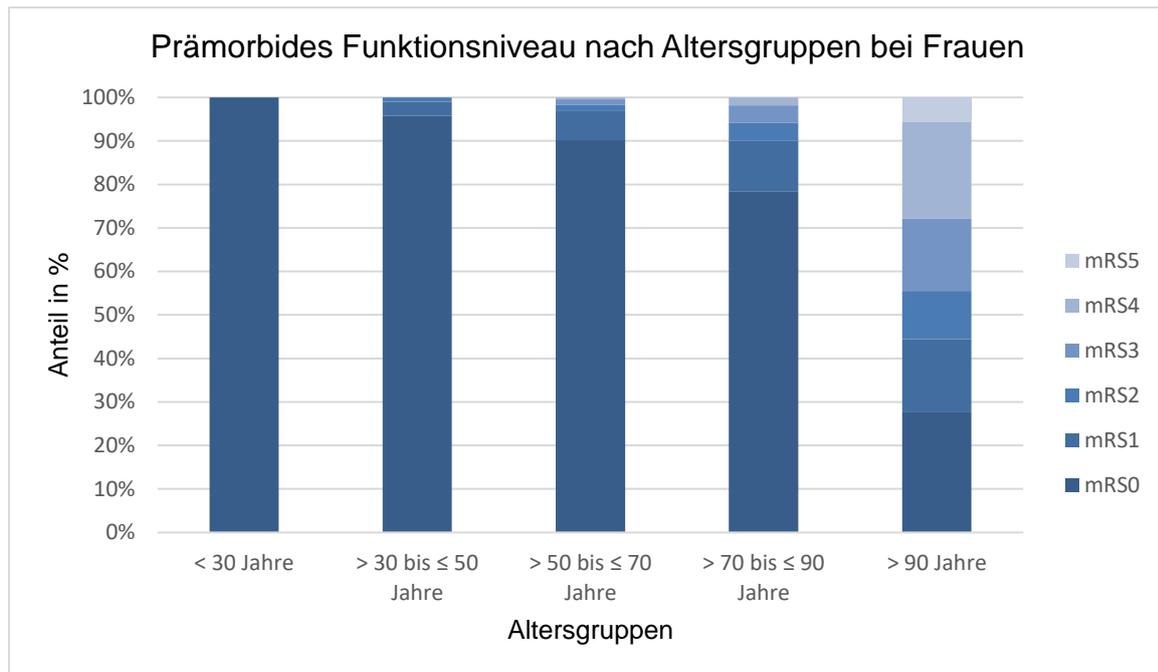


Abb. 5: Prämorbidites Funktionsniveau bei Frauen im Altersgruppenvergleich

### 3.5 Rankin bei Entlassung nach mRS

Abbildung 6 zeigt das Rankin bei Entlassung im Geschlechtervergleich, wieder eingeteilt in 6 Stufen nach der modifizierten Rankin-Skala. Für diese Analyse lagen uns die Daten von 665 der insgesamt 1123 männlichen und 516 der 842 weiblichen Patienten vor. Frauen zeigen tendenziell ein schlechteres Rankin bei Entlassung als Männer, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,07$ ). Auch in weiteren Analysen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Rankin bei Entlassung in den unterschiedlichen Altersgruppen bei Männern und Frauen beobachtet werden.

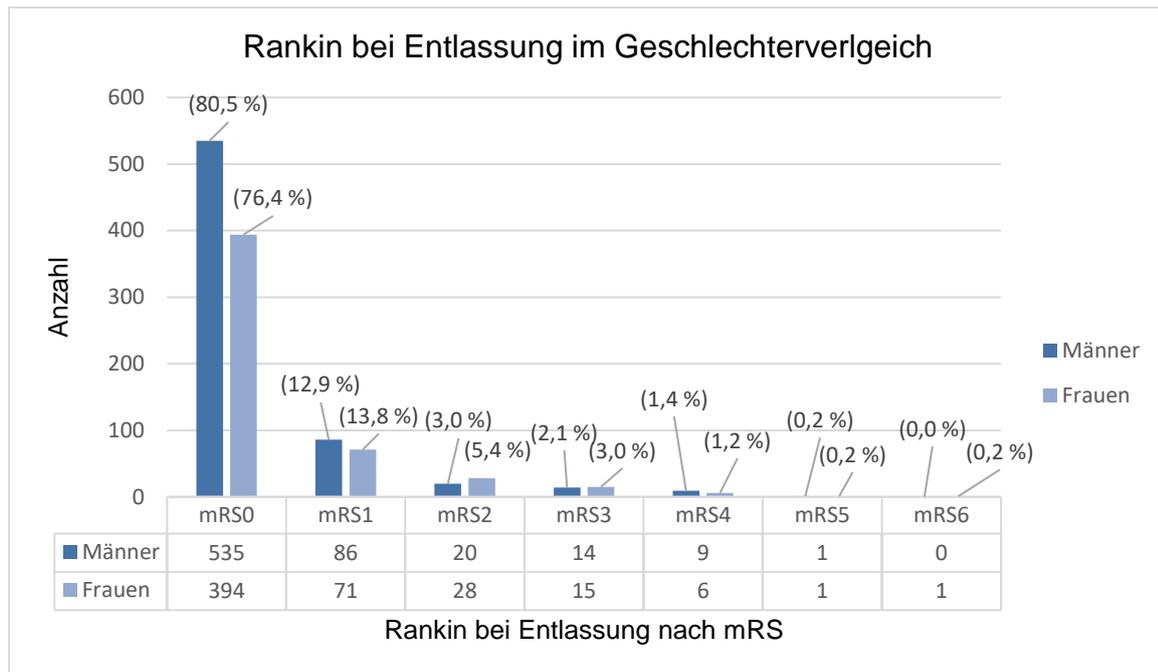


Abb. 6: Geschlechterspezifische Häufigkeit des Rankin bei Entlassung

### 3.6 Symptombdauer

Ein weiteres Merkmal, das wir untersuchten, war die Symptombdauer der Patienten, die der Neurologe bei Aufnahme anamnestisch dokumentierte. Hierfür stellten wir ebenfalls einen Vergleich der Symptombdauer zwischen Männern und Frauen auf, die wir in den davor schon definierten Kategorien auflisteten. Keiner unserer Patienten gab eine Symptombdauer  $\geq 12$  Stunden an. Daher beschränkte sich unsere Analyse auf die beiden Kategorien  $< 3$  Stunden und  $\geq 3$  bis  $< 12$  Stunden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Abbildung 7 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptombdauer zwischen den Geschlechtern identifiziert werden.

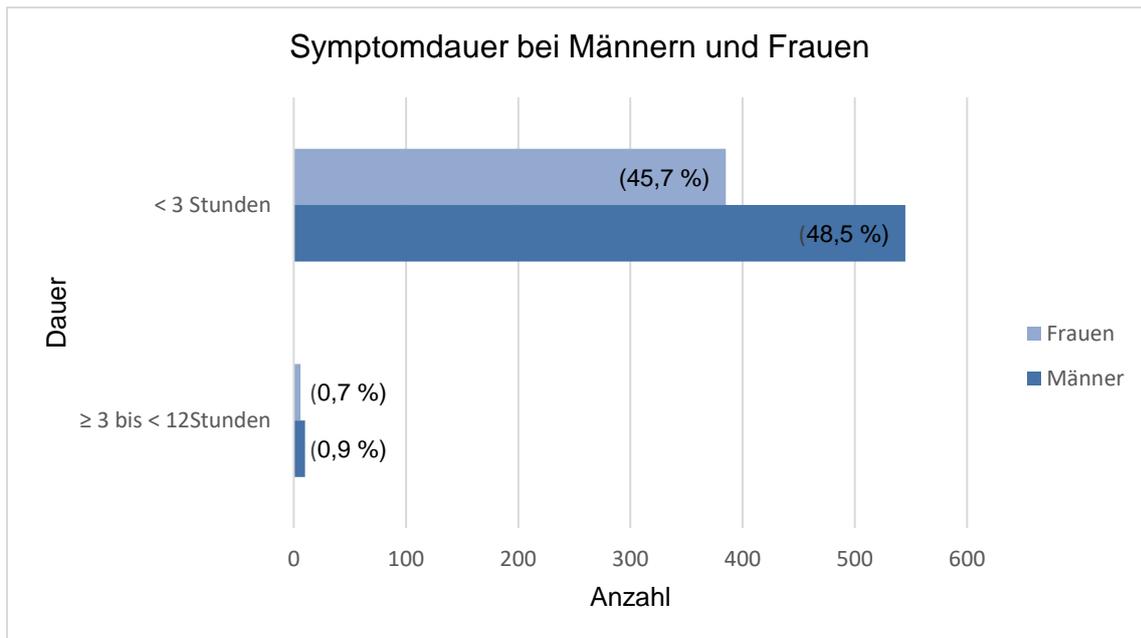


Abb. 7: Symptomdauer im Vergleich zwischen Männern und Frauen

### 3.7 Symptome

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeit der Symptome, die die männlichen Patienten angeben. Die drei häufigsten Symptome, die angegeben wurden, sind motorische (44,4%) und sensorische Symptome (38,9%) sowie Sprach- und Sprechstörungen (34,0%). Kopfschmerzen (5,7%), hypertensive Krisen (4,3%) und atypische Symptome (8,0%) hingegen wurden vergleichsweise seltener angegeben.

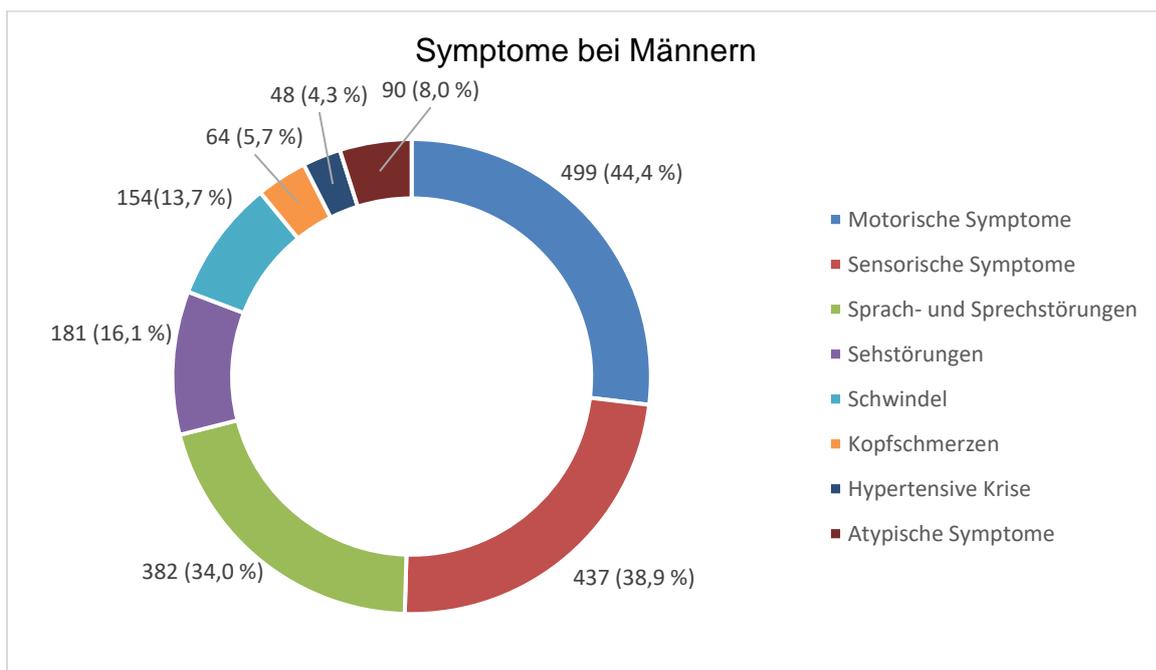


Abb. 8: Häufigkeit der Symptome bei Männern

Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 9 die Häufigkeitsverteilung der Symptome bei Frauen. Die drei häufigsten Symptome, die angegeben wurden, sind auch hier motorische (42,3%) und sensorische Symptome (38,4%) sowie Sprach- und Sprechstörungen (41,7%). Kopfschmerzen (6,5%), hypertensive Krisen (7,0%) und atypische Symptome (9,5%) hingegen wurden auch hier vergleichsweise seltener angegeben.

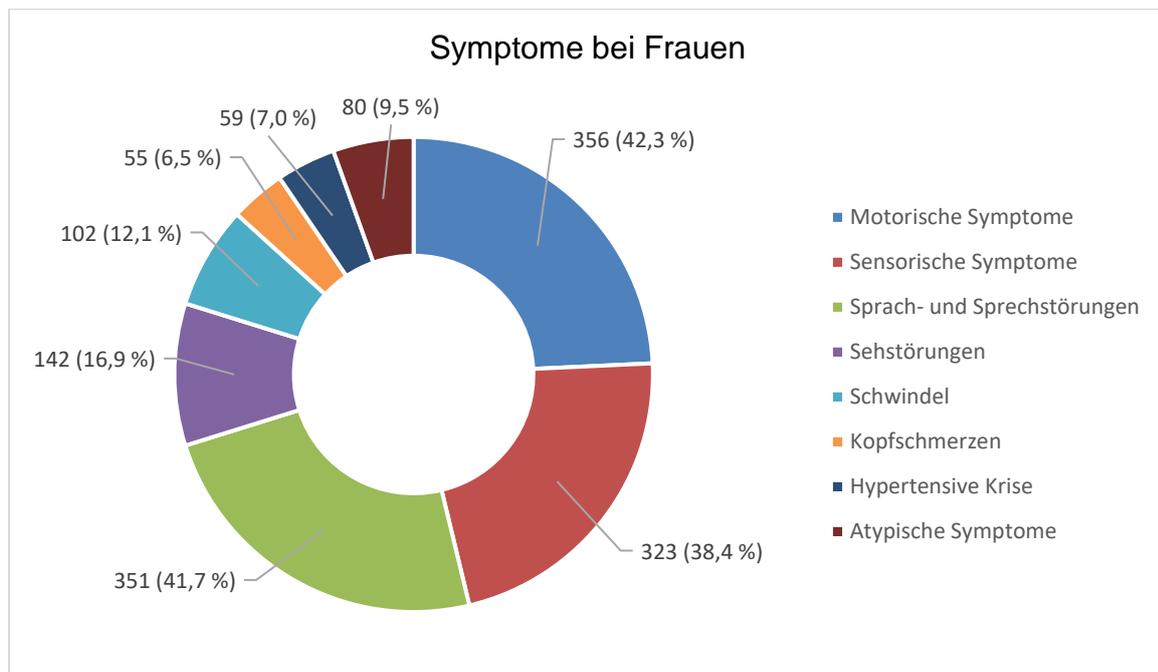


Abb. 9: Häufigkeit der Symptome bei Frauen

Frauen zeigen signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger Sprach- und Sprechstörungen als Männer. Ebenso wurde bei Frauen signifikant ( $p = 0,008$ ) häufiger eine hypertensive Krise beobachtet als bei Männern.

### 3.8 Symptome nach Altersgruppen

Die Häufigkeit der Symptome einer TIA bei Männern und Frauen unterteilt nach Altersgruppen ist in Tabelle 3 dargestellt. Für diese Analyse lagen uns die Daten von 1123 männlichen und 842 weiblichen Patienten vor. In der Alterskategorie von  $> 50$  bis  $\leq 70$  Jahren zeigten 236 (49,4%) Männer signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger motorische Symptome im Vergleich zu 94 (36,7%) Frauen. Bei sensorischen Symptomen konnte kein signifikanter altersgruppenspezifischer Unterschied beobachtet werden zwischen Männern und Frauen. In der Alterskategorie  $> 70$  bis  $\leq 90$  Jahre präsentierten 217 (49,0%) signifikant ( $p = 0,046$ ) häufiger Sprach- und Sprechstörungen im Vergleich zu

198 (42,4%) Männern. Ebenso zeigten in der gleichen Alterskategorie 63 (14,2%) Frauen signifikant ( $p= 0,025$ ) häufiger Sehstörungen im Vergleich zu 44 (9,4%) Männern. In der Alterskategorie der > 50 bis  $\leq 70$ - Jährigen zeigten 21 (8,2%) der Frauen signifikant ( $p = 0,007$ ) öfter eine hypertensive Krise im Vergleich zu 17 (3,6%) Männern. Die Symptome Schwindel, Kopfschmerzen und atypische Symptome konnten keine signifikanten altersgruppenrelevanten Unterschiede zeigen.

Tab. 3: Unterschiede in den Häufigkeiten der TIA-Symptome nach Altersgruppen im Vergleich zwischen den Geschlechtern

n= 1965 (%)	< 30 Jahre	> 30 bis ≤ 50 Jahre	> 50 bis ≤ 70 Jahre	> 70 bis ≤ 90 Jahre	> 90 Jahre
<b>Motorische Symptome</b> (P Wert)	m: 5 (41,7) w: 5 (41,7) (1,000 ns)	m: 53 (34,0) w: 43 (41,7) (0,205 ns)	m: 236 (49,4) w: 94 (36,7) (0,01*)	m: 199 (42,6) w: 202 (45,6) (0,365 ns)	m: 6 (60,0) w: 12 (44,4) (0,401 ns)
<b>Sensorische Symptome</b> (P Wert)	m: 10 (83,3) w: 6 (50,0) (0,83 ns)	m: 75 (48,1) w: 54 (52,4) (0,493 ns)	m: 209 (43,7) w: 118 (46,1) (0,538 ns)	m: 143 (30,6) w: 137 (30,9) (0,921 ns)	m: 0 (0,0) w: 8 (29,6) (0,52 ns)
<b>Sprach- und Sprechstörungen</b> (P Wert)	m: 3 (25,0) w: 6 (50,0) (0,206 ns)	m: 42 (26,9) w: 30 (29,1) (0,699 ns)	m: 133 (27,8) w: 85 (33,2) (0,129 ns)	m: 198 (42,4) w: 217 (49,0) (0,46*)	m: 6 (60,0) w: 12 (44,4) (0,401 ns)
<b>Sehstörungen</b> (P Wert)	m: 2 (16,7) w: 2 (16,7) (1,000 ns)	m: 34 (21,8) w: 31 (30,1) (0,131 ns)	m: 101 (21,1) w: 44 (17,2) (0,201 ns)	m: 44 (9,4) w: 63 (14,2) (0,025*)	m: 0 (0,0) w: 1 (3,7) (0,537 ns)
<b>Schwindel</b> (P Wert)	m: 1 (8,3) w: 1 (8,3) (1,000 ns)	m: 22 (14,1) w: 19 (18,4) (0,349 ns)	m: 79 (16,5) w: 37 (14,5) (0,463 ns)	m: 51 (10,9) w: 44 (9,9) (0,626 ns)	m: 1 (10,0) w: 1 (3,7) (0,452 ns)
<b>Kopfschmerzen</b> (P Wert)	m: 2 (16,7) w: 2 (16,7) (1,000 ns)	m: 16 (10,3) w: 16 (15,5) (0,207 ns)	m: 24 (5,0) w: 19 (7,4) (0,187 ns)	m: 20 (4,3) w: 17 (3,8) (0,734 ns)	m: 2 (20,0) w: 1 (3,7) (0,107 ns)
<b>Hypertensive Krise</b> (P Wert)	m: 12 (100,0) w: 12 (100,0) (1,000 ns)	m: 8 (5,1) w: 4 (3,9) (0,641 ns)	m: 17 (3,6) w: 21 (8,2) (0,007**)	m: 23 (4,9) w: 33 (7,4) (0,113 ns)	m: 0 (0,0) w: 1 (3,7) (0,537 ns)
<b>Atypische Symptome</b> (P Wert)	m: 1 (8,3) w: 0 (0,0) (0,307 ns)	m: 14 (9,0) w: 11 (10,7) (0,649 ns)	m: 41 (8,6) w: 28 (10,9) (0,296 ns)	m: 34 (7,3) w: 41 (9,3) (0,279 ns)	m: 10 (100,0) w: 27 (100,0) (1,000 ns)

ns: nicht signifikant; m: männlich; w: weiblich

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$

### 3.9 Wohnsituation

Die Wohnsituation im Vergleich über alle Altersgruppen hinweg zwischen Männern und Frauen ist in Abbildung 10 dargestellt. Für diese Fragestellung wurden die Daten von 923 Männern und 689 Frauen analysiert. Im Vergleich leben Frauen (40,5%) signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger allein als Männer (19,2%).

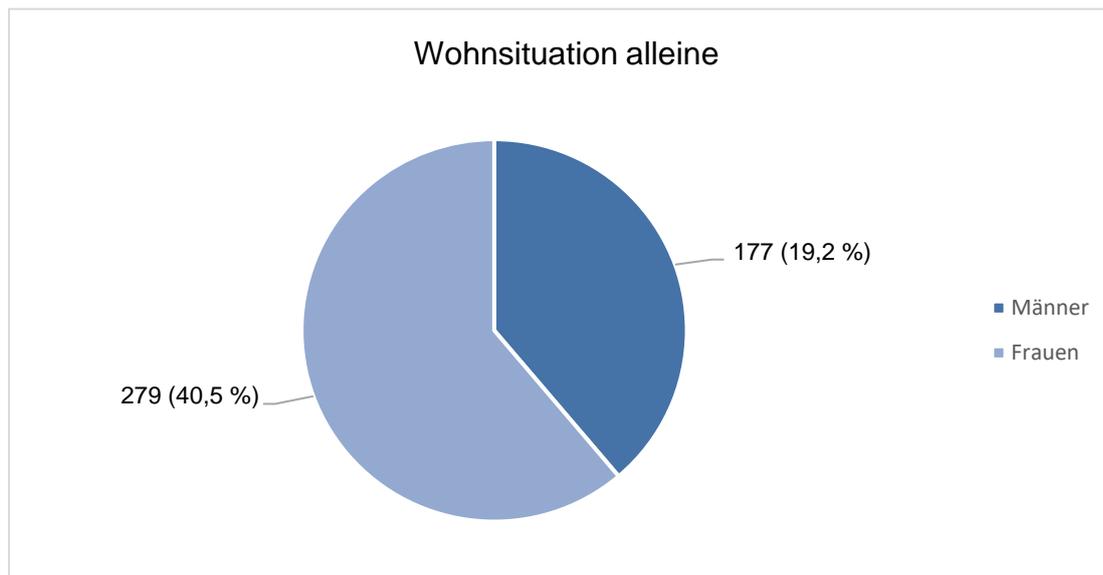


Abb. 10 Wohnsituation der TIA-Patienten im Geschlechtervergleich

### 3.10 Wohnsituation nach Altersgruppen

In Abbildung 11 ist die Wohnsituation aufgeschlüsselt nach Altersgruppen für Männer und Frauen dargestellt. Die Daten von insgesamt 923 Männern und 689 Frauen wurden untersucht. In der Alterskategorie der > 50 bis ≤ 70-Jährigen leben Frauen (30,4%) signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger alleine als Männer (15,9%). Signifikant ( $p < 0,001$ ) öfter alleine leben auch die Frauen (50,8%) in der Alterskategorie der > 70 bis ≤ 90-Jährigen im Vergleich zu den Männern (19,5%). Die gleiche Situation ist auch bei den > 90-Jährigen zu beobachten. Jedoch ist hier die Signifikanz ( $p = 0,023$ ) aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl nicht sehr aussagekräftig.

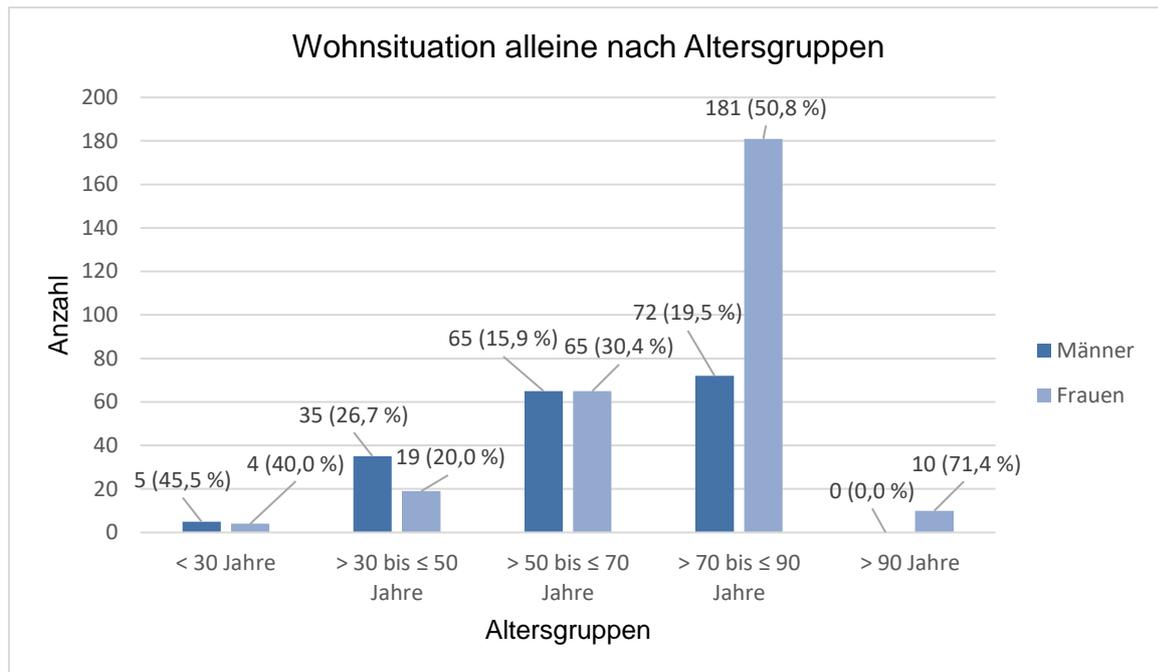


Abb. 11: Wohnsituation der TIA-Patienten nach Altersgruppen im Geschlechtervergleich

### 3.11 Versorgungssituation

Die Versorgungssituation im Vergleich über alle Altersgruppen hinweg zwischen Männern und Frauen ist in Abbildung 12 dargestellt. Hierfür wurden die Daten von 952 Männern und 715 Frauen analysiert. Der Vergleich zeigt, dass 24 (3,4%) der Frauen und 13 (1,4%) der Männer pflegebedürftig sind. Frauen sind somit signifikant ( $p=0,006$ ) häufiger pflegebedürftig. Dies deckt sich auch mit unserem Ergebnis, dass Frauen ein signifikant schlechteres prämorbid funktionelles Niveau vorweisen als Männer. In den unterschiedlichen Altersgruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden, obwohl der Zusammenhang über alle Altersgruppen hinweg existiert. Der Grund ist, dass wir viel mehr „unabhängige“ Patienten haben als Pflegebedürftige. Durch die Trennung nach Altersgruppen sind noch weniger pflegebedürftige Patienten in der statistischen Analyse drin als über die Altersgruppen hinweg, was die Wahrscheinlichkeit eines Betafehlers erhöht.

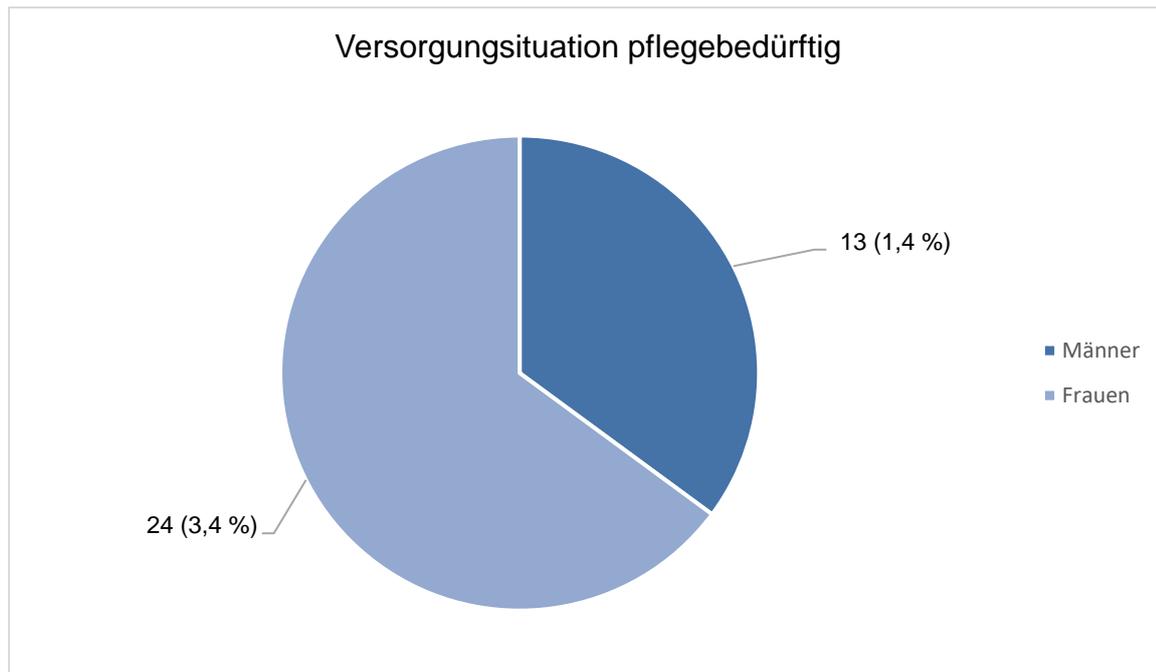


Abb. 12: Versorgungssituation der TIA-Patienten im Geschlechtervergleich

### 3.11 Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen

Hinsichtlich der definierten Altersgruppen zeigten in der Alterskategorie  $> 30$  bis  $\leq 50$  Jahre 156 (7,9%) Männer signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger eine TIA im Vergleich zu Frauen mit 103 (5,0%). Dieser Trend ( $p < 0,001$ ) ist auch in der Kategorie der  $> 50$  bis  $\leq 70$ -Jährigen zu beobachten. In der Alterskategorie  $> 90$  Jahre hingegen präsentierten Frauen mit 27 (1,4%) signifikant häufiger ( $p = 0,005$ ) eine TIA als Männer mit 10 (0,5%). Das prämorbid Funktionsniveau, das anhand der modifizierten Rankin-Skala angegeben wurde, zeigt, dass Frauen über ihre Lebensspanne ein signifikant schlechteres prämorbid Funktionsniveau aufweisen als Männer ( $p = 0,002$ ). In der Altersgruppe der  $> 50$  bis  $\leq 70$ -Jährigen zeigen 95,3% der Männer ein unauffälliges (mRS 0) Funktionsniveau. Bei den Frauen liegt der Anteil nur bei 90,2%, was einen signifikanten ( $p = 0,012$ ) Unterschied darstellt. In Bezug auf das Rankin bei Entlassung zeigen Frauen tendenziell ein schlechteres Rankin als Männer, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,07$ ). Zur Fragestellung der Symptombdauer konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern identifiziert werden. Hinsichtlich der Art der Symptome konnten mehrere Unterschiede festgestellt werden. Frauen zeigen signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger Sprach- und Sprechstörungen als Männer. Ebenso wurde bei Frauen signifikant ( $p = 0,008$ ) häufiger eine hypertensive Krise beobachtet als bei Männern. In der Alterskategorie von  $> 50$  bis  $\leq 70$  Jahren

zeigten 236 (49,4%) Männer signifikant ( $p = 0,001$ ) häufiger motorische Symptome im Vergleich zu 94 (36,7%) Frauen. In der Alterskategorie  $> 70$  bis  $\leq 90$  Jahre präsentierten 217 (49,0%) signifikant ( $p = 0,046$ ) häufiger Sprach- und Sprechstörungen im Vergleich zu 198 (42,4%) Männern. Ebenso zeigen in der gleichen Alterskategorie 63 (14,2%) Frauen signifikant ( $p = 0,025$ ) häufiger Sehstörungen im Vergleich zu 44 (9,4%) Männern. In der Alterskategorie der  $> 50$  bis  $\leq 70$ - Jährigen zeigen 21 (8,2%) der Frauen signifikant ( $p = 0,007$ ) öfter eine hypertensive Krise im Vergleich zu 17 (3,6%) Männern. Im Vergleich über die gesamte Lebensspanne leben Frauen (40,5%) signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger allein als Männer (19,2%). In der Alterskategorie der  $> 50$  bis  $\leq 70$ -Jährigen leben Frauen (30,4%) signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger alleine als Männer (15,9%). Signifikant ( $p < 0,001$ ) öfter alleine leben auch die Frauen (50,8%) in der Alterskategorie der  $> 70$  bis  $\leq 90$ -Jährigen im Vergleich zu den Männern (19,5%). Die Versorgungssituation zeigt, dass Frauen signifikant ( $p = 0,006$ ) häufiger pflegebedürftig sind. In den unterschiedlichen Altersgruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

## 4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden mittels retrospektiver Analyse geschlechtsspezifische Charakteristika von TIA-Patienten untersucht, die im Zeitraum von 2004 bis 2020 auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik der Universität Mannheim behandelt worden sind. Dabei wurden die Unterschiede im Alter, prämorbidem Funktionsniveau nach mRS, Funktionsniveau nach Entlassung nach mRS, Symptombdauer sowie Art der Symptome analysiert. Zudem wurde die Wohn- und Versorgungssituation von TIA-Patienten getrennt nach Geschlecht untersucht. Dabei waren Frauen in unserem Kollektiv signifikant älter als Männer. Zudem wiesen Frauen ein signifikant schlechteres prämorbidem Funktionsniveau und ein schlechteres Funktionsscore nach Rankin bei Entlassung auf. Unterschiede in der Symptombdauer konnten im Vergleich zwischen den Geschlechtern nicht festgestellt werden. Ein wesentlicher Aspekt unserer Untersuchung war es, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Präsentation der Symptome zu identifizieren. So konnten wir zeigen, dass Frauen deutlich häufiger an Sprach- und Sprechstörungen litten sowie sich öfter mit hypertensiven Krisen vorstellten als Männer. Andere Symptomcharakteristika zeigten in unserer Arbeit keine signifikanten Auffälligkeiten.

### 4.1 TIA – Frauen im hohen Alter gefährdeter als Männer?

Frauen zeigen bei der Erstdiagnose einer TIA regelmäßig ein höheres Lebensalter auf als Männer. So lag das Durchschnittsalter der Frauen in unserer Kohorte bei 69,51 Jahren im Vergleich zu den Männern mit 66,44 Jahren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher vorangegangener Studien. Purroy et al.<sup>9</sup> konnten in ihrer Untersuchung ein Durchschnittsalter für Frauen von  $72,4 \pm 11,3$  Jahre und  $69,5 \pm 12,3$  Jahren bei Männern beobachten. Dies scheint ein globales Phänomen zu sein. Untersuchungen aus Nordamerika, Asien oder Skandinavien kamen übereinstimmend zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>18, 21, 68</sup> Unser Patientenkollektiv umfasste mit einem Anteil von 57,2 % mehr Männer als Frauen. Hierbei kann beim Blick auf vergangene Studien kein eindeutiger Trend beobachtet werden. So zeigten in der Untersuchung von Wang et al.<sup>18</sup>, in einer chinesischen Population, Frauen mit 60,6 % eine deutliche Dominanz. Gleichzeitig konnte in einer Vielzahl von Studien bereits gezeigt werden, dass die TIA- und

Schlaganfall-Inzidenz bei Frauen mit zunehmenden Alter steigt.<sup>69</sup> Auch in unserer Studie zeigten in den Altersgruppen > 30 bis ≤ 50 sowie > 50 bis ≤ 70 Jahre Männer häufiger eine TIA als Frauen. Jedoch nahm mit zunehmendem Alter die Differenz zwischen den Geschlechtern ab. Bei den Patienten > 90 Jahre zeigten Frauen eine höhere Inzidenz. Frauen haben nachgewiesen einen längere Lebenserwartung als Männer. So kommt es mit zunehmendem Lebensalter zu einer Umverteilung der Häufigkeiten der Geschlechter. Da Frauen durchschnittlich häufiger das hohe bis sehr hohe Alter erreichen, ist hier verständlicherweise auch die Inzidenz höher als bei den Männern. Studien konnten auch zeigen, dass Frauen nach einer TIA oder einem Schlaganfall eine höhere Mortalität und ein schlechteres Outcome aufweisen als Männer.<sup>70</sup> Hier könnte ebenfalls das höhere Lebensalter der Frauen eine Rolle spielen. Dahlin et al.<sup>71</sup> beschäftigten sich unter anderem mit dem Einfluss einer TIA auf die nachfolgende Lebensqualität dieser Patienten. Hierbei konnten sie feststellen, dass Frauen signifikant öfter von einer Abnahme der Lebensqualität betroffen waren als männliche TIA-Patienten. Dies betraf Lebensbereiche wie Schlaf, Mobilität sowie die Emotionen der Patienten. Auch erlebten Frauen öfter Probleme im Arbeitsumfeld, sozialen Aktivitäten sowie Familienleben.<sup>71</sup> Auch in dieser Untersuchung wiesen Frauen bei Erstdiagnose ein höheres Alter auf, sodass man eine Beeinflussung des Lebensalters auf die gesamte Gesundheitssituation des Patienten in Betracht ziehen muss. Eine Studie aus dem Jahre 2009 konnte zeigen, dass Frauen in der Zeit bis zur Diagnosestellung benachteiligt sind. So betrug die Zeit von „Tür zu Arzt“ bei Frauen mit Verdacht auf einen Schlaganfall oder eine TIA 11% länger und die Zeit von „Tür zur Bildgebung“ sogar 15% länger als bei Männern.<sup>72</sup> Auch Lisabeth et al.<sup>73</sup> kamen hier zu ähnlichen Ergebnissen. Wie bereits in dieser Arbeit beschrieben ist Zeit ein sehr wichtiger Faktor in der Diagnose einer TIA. Ein Verzögern in der Diagnostik und Einleitung der Therapie kann hier zu einer schlechteren Prognose für die Patienten führen.

## **4.2 Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor?**

In einer Studie aus dem Jahre 2021 untersuchten Purroy et al.<sup>9</sup> Risikofaktoren von TIA-Patienten und ermittelten dabei geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen (5%) rauchten signifikant seltener als Männer (20,75%). Zudem zeigte keine der Frauen einen Alkoholabusus in der Vergangenheit im Vergleich zu 5% der Männer. Die pAVK war ebenfalls geringer bei den Frauen zu beobachten als bei den Männern.

Eine arterielle Hypertonie hingegen wiesen tendenziell öfter Frauen (70,5%) als Männer (63,7%) auf. Auch in unserer Studie zeigten Frauen deutlich häufiger eine hypertensive Krise in der Zentralen Notaufnahme. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass positive DWI-Läsionen mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko bei Frauen assoziiert war. Im Vergleich zeigen Männer mehr modifizierbare Risikofaktoren auf.<sup>74</sup> Zudem ist bei Männern auch häufiger eine Atherosklerose der großen Gefäße zu beobachten.<sup>23</sup> Dies könnte das erhöhte Risiko für ein vaskuläres Ereignis wie einen Schlaganfall und Myokardinfarkt erklären.<sup>75</sup> Auch Yu et al.<sup>76</sup> untersuchten geschlechtsspezifische Risikofaktoren und kamen dabei zu teilweise gegensätzlichen Ergebnissen. Frauen (52,1%) präsentierten seltener eine arterielle Hypertonie als Männer (58,4%). Zudem wiesen sie weniger häufig einen Diabetes mellitus (15,3% vs. 20,4%), eine Dyslipidämie (29,5% vs. 40%) sowie eine koronare Herzkrankheit (9,6% vs. 18,9%) auf. Besonders zu beachten ist hierbei, dass Frauen öfter eine alternative, sogenannte „stroke mimic“, Diagnose erhielten. Die Top 3 Diagnosen waren hierbei Migräne, periphere Vestibulopathie sowie psychiatrische Veränderungen.<sup>70</sup> Frauen mit einer TIA sind somit anfälliger für eine Fehldiagnose. Dies wurde bereits in vergangenen Studien beobachtet.<sup>77,78</sup> Weiterhin können Erkrankungen wie eine Migräne oder eine akute Belastungsreaktion in der medizinischen Vorgeschichte zu einer Fehldiagnose führen. Dies gilt insbesondere für Frauen, da diese öfter die genannten Erkrankungen vorweisen.<sup>70</sup> Wang et al.<sup>18</sup> untersuchten im Jahre 2021 geschlechtsspezifische Risikofaktoren von TIA-Patienten in einer chinesischen Population. Dabei wiesen Männer häufiger eine arterielle Hypertonie (58,8% vs. 55,5%), einen Nikotinabusus (41,3% vs. 4,2%) sowie eine positive Familienanamnese für einen Schlaganfall (22,3% vs. 20%) auf. Diabetes mellitus (13,2% vs. 11,1%), Vorhofflimmern (16,4% vs. 14,7%) und Übergewicht (35,7% vs. 29,5%) waren im Vergleich häufiger bei Frauen vertreten. Die arterielle Hypertonie ist der größte beeinflussbare Risikofaktor für einen Schlaganfall bei Männern und Frauen.<sup>18</sup> Eine nicht adäquate Behandlung des Blutdrucks, die häufiger bei Frauen zu beobachten ist, kann das TIA-Risiko erheblich steigern.<sup>18</sup> Männer leben öfter einen ungesunden Lebensstil, zu dem ein Nikotinkonsum und übermäßiger Alkoholkonsum zählt.<sup>79</sup> Vorhofflimmern ist eine Erkrankung des hohen Alters und Frauen zeigen bei Erstdiagnose einer TIA, wie bereits aufgeführt, ein höheres Lebensalter auf als Männer. Damit erklärt sich auch die höhere Inzidenz bei weiblichen TIA-Patienten.<sup>73</sup> Eine Studie konnte sogar zeigen, dass Frauen mit Vorhofflimmern ein doppelt so großes Schlaganfall-Risiko haben als Männer mit VF.<sup>80</sup> Eine mögliche Erklärung

dafür könnte sein, dass Frauen mit VF weniger häufig eine orale Antikoagulation erhalten als Männer.<sup>81</sup> Der Einfluss des BMI auf eine TIA ist bereits in Studien untersucht worden.<sup>82</sup> So könnte eine Zunahme der TIA-Inzidenz in den letzten Jahrzehnten auf einen Zuwachs von Adipositas und anderen metabolischen Erkrankungen zurückzuführen sein. Weitere Untersuchungen konnten zudem zeigen, dass Kontrazeptive und die postmenopausale Phase ein erhöhtes Risiko für Mikroemboli bergen und Östrogen somit einen protektiven Effekt haben könnte.<sup>83</sup> Yu et al.<sup>84</sup> konnten zeigen, dass Frauen öfter Begleitsymptome wie Kopfschmerzen oder anderweitige Schmerzen bei Aufnahme angaben. Männer berichteten hingegen öfter von Brustschmerzen als unspezifisches Symptom. Zudem gaben Frauen öfter an, dass ihre Symptome >10 min andauerten.

### **4.3 Die Bedeutung der Symptomart und -dauer**

Die drei häufigsten Symptome, die von TIA-Patienten geschlechterunabhängig angegeben werden, sind motorische Ausfälle, Sprach- und Sprechstörungen sowie sensorische Defizite, die zu den klassischen TIA-Symptomen gezählt werden.<sup>85, 86</sup> Mehrere Studien haben sich mit der Frage nach der geschlechtstypischen Präsentation der TIA-Symptome beschäftigt. So konnten Li et al.<sup>85</sup> zeigen, dass Frauen signifikant häufiger Kopfschmerzen als Begleitsymptom einer TIA angaben. Dies konnte in mehreren Studien ebenfalls beobachtet werden.<sup>10, 87</sup> In unserer Untersuchung konnten wir hingegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für das Begleitsymptom Kopfschmerz beobachten. Wie schon beschrieben, zeigen Frauen eine höhere Inzidenz für Migräne auf als Männer. Hier ist deshalb weiter zu analysieren, ob Frauen, die sich mit Kopfschmerzen in der Notaufnahme vorstellen, eventuell mit der Diagnose einer Migräne entlassen werden, ohne dass eine TIA diagnostiziert werden konnte. Umso wichtiger ist es bei Frauen, die diese Symptomatik angeben, hellhörig zu werden und eine adäquate Diagnostik durchzuführen. Purroy et al.<sup>9</sup> konnten einen höheren Anteil von Frauen (65,9%) mit Sprach- und Sprechstörungen beobachten als Männer (59,4%). Auch in unserer Analyse zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger ( $p = 0,001$ ) von diesem Symptom berichteten. In einer schwedischen Studie aus dem Jahre 2016 konnten Ström et al.<sup>21</sup> beobachten, dass Männer signifikant häufiger motorische Ausfälle, hier als Halbseitenlähmung angegeben, angaben. Auch eine dieser Studie vorangegangene Untersuchung, konnte diese Beobachtung feststellen.<sup>11</sup> Eine Studie

aus dem Jahre 2015 kam hier jedoch zu gegensätzlichen Ergebnissen. So zeigten Frauen signifikant häufiger motorische Ausfallserscheinungen als Männer (53,5% vs. 30,8%). Männer hingegen präsentierten häufiger Sehstörungen (24,6% vs. 9,9%), Schwindel (30,8% vs. 19,7%) sowie andere unspezifische Symptome (36,9% vs. 22,5%). Weiterhin berichteten Frauen in dieser Analyse von einer längeren Symptombdauer als Männer und häufiger von einem Wiederauftreten der Symptomatik innerhalb von 30 Tagen nach dem Erstereignis (5,7% vs. 1,5%).<sup>12</sup> In unserer Analyse konnte wir bezüglich der motorischen Symptome keine Unterschiede feststellen. Mit 44,4% der Männer und 42,3% der Frauen, die motorische Symptome angaben, war der Unterschied nicht signifikant. Ström et al. konnten darüber hinaus auch keine geschlechtsspezifischen Differenzen in der Dauer der TIA-Symptomatik beobachten. Auch dies deckt sich mit unserer Untersuchung. Lediglich eine geschlechtsunabhängige Zunahme der TIA-Dauer mit zunehmendem Alter konnte festgestellt werden.<sup>21</sup> Frauen berichten öfter von nicht-klassischen TIA-Symptomen als Männer (52% vs. 44%).<sup>73</sup> Dies wurde bereits in weiteren Untersuchungen beobachtet.<sup>88,89</sup> Zudem geben sie öfter mehr als ein Begleitsymptom wie Kopfschmerzen oder unspezifische Symptome wie generalisierte Schmerzen sowie psychisch/mentale Veränderungen an. Diese Beobachtung hat eine enorme Bedeutung für Patienten, die ausschließlich diese Symptome präsentieren. So kann es bei Frauen, die sich mit unspezifischen Symptomen in der Notaufnahme vorstellen zur Verzögerungen in der Diagnosestellung und zeitnahen Therapie kommen. Dies führt zu einer Verschlechterung der Prognose und Bedarf deshalb besonderer Aufmerksamkeit in der Notaufnahme, insbesondere für das weibliche Geschlecht. In unsere Population präsentierten 9,5% der Frauen und 8% der Männer atypische Symptome, sodass hier kein signifikanter Unterschied zu beobachten war. Das Symptom Kopfschmerz deklarierten wir als Begleitsymptom. Atypische Symptome sollte jedoch nicht unterschätzt werden, da 4% der Patienten ausschließlich diese angeben und somit kritisch beurteilt werden sollten durch den behandelnden Arzt.<sup>73</sup> Ein plötzliches Auftreten der TIA-Symptomatik war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine definitive TIA/Schlaganfall-Diagnose bei Frauen im Vergleich zu Männern assoziiert.<sup>90</sup> Auch zeigte sich, dass eine Symptombdauer >1min im Vergleich zu <1min signifikant häufiger bei Frauen in der definitiven Diagnose einer TIA mündete. Männer (58%), die Schmerzen angaben, erhielten hingegen wesentlich häufiger die definitive Diagnose einer TIA bzw. eines Schlaganfalls als Frauen (12%). Eine Studie aus Japan

untersuchte TIA-Patienten, deren Symptome bei Ankunft noch persistierten sowie bereits sistiert waren. Hierbei kamen Sie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit persistierender Symptomatik häufiger sensorische Defizite und eine Dauer der TIA-Symptomatik > 60 Minuten angaben.<sup>100</sup> Unserer Analyse konzentrierte sich nur auf TIA-Patienten, deren Symptomatik bei Ankunft in der Notaufnahme bereits sistiert war, sodass hier kein direkter Vergleich der Ergebnisse erfolgen kann. Eine weitere Untersuchung beschäftigte sich mit TIA-Patienten, die ihre TIA-Symptomatik wahrnahmen und nicht wahrnahmen. So nahmen Frauen signifikant häufiger ihre Symptome nicht wahr im Vergleich zu den Männern (57,6% vs. 36,2%). Auch war die fehlende Wahrnehmung der TIA-Symptomatik mit einem höheren Alter sowie schlechterem prämorbidem Funktionsniveau assoziiert.<sup>91</sup>

#### **4.4 Geschlechterspezifische Differenzen im Funktionsniveau**

Mehrere Studien zum geschlechtsspezifischen Unterschied im prämorbidem Funktionsniveau sowie dem Funktionsniveau bei Entlassung kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So analysierten Li et al.<sup>85</sup> im Jahre 2016 geschlechtsspezifische Unterschiede in der Präsentation, in der Behandlung und in der Prognose der TIA-Patienten. Frauen waren vor Aufnahme in die Klinik seltener unabhängig und zeigten ein schlechteres prämorbidem Funktionsniveau auf als Männer. Dies könnte laut den Autoren auch das schlechtere Funktionsniveau nach Entlassung, das in Studien beobachtet werden konnte, erklären.<sup>85</sup> Auch McGann et al.<sup>92</sup> konnten in ihrer Studie zeigen, dass Frauen vor Aufnahme dreimal häufiger in einer Pflegeeinrichtung waren als Männer. Eine Studie aus dem Jahre 2020, die sich über mehrere Länder in Südamerika erstreckte, kam zum dem Ergebnis, dass Frauen ein schlechteres Funktionsniveau nach dem Ereignis einer TIA oder eines Schlaganfalls aufwiesen als Männer (37,8% vs. 31,9%).<sup>93</sup> Das schlechte Funktionsniveau wurde hierbei als ein Wert von 3-6 auf der mRS-Skala definiert. Zudem wiesen Frauen hier initial einen höheren Wert auf der NIHSS-Skala auf als Männer, welches mit dem schlechteren Funktionsniveau bei Entlassung korrelieren kann. Die Autoren führen hier als mögliche Ursache hormonelle Effekte, die insbesondere prothrombotische und autoimmune Reaktionen auslösen können, als ein Grund für das schlechtere Funktionsniveau nach dem initialen Ereignis auf. Aber auch Risikofaktoren, die häufiger bei Frauen zu beobachten sind, wie beispielsweise Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie können eine Ursache darstellen.<sup>93</sup> Im Rahmen der

OXVASC-Studie (Oxford Vascular Study)<sup>25</sup> wurden Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall auf geschlechtsspezifische Unterschiede im prämorbidem Funktionsstatus untersucht. Frauen präsentierten hier einen höheren prämorbidem mRS-Wert als Männer. Diese Tendenz zeigte sich auch nach Altersstandardisierung. Die Veränderung des mRS-Wertes 1 Monat sowie 6 Monate nach dem Ereignis, zeigte hingegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Auch die Rate an wiederkehrenden TIAs zeigte hier keine Differenzen zwischen Männern und Frauen. Eine weitere Studie aus dem Jahre 2014 zeigte ebenfalls, dass Frauen einen signifikant schlechteren prämorbidem Funktionsstatus nach mRS sowie auch ein schlechteres Funktionsniveau nach Ereignis aufwiesen als Männer.<sup>94</sup> Der Vergleich mit unserer Analyse zeigt übereinstimmende Ergebnisse. So zeigten auch in unserer Studie Frauen einen signifikant schlechteren prämorbidem Funktionsstatus nach mRS auf als Männer. Hinsichtlich des Rankins bei Entlassung hingegen konnten wir keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachten. Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass Frauen, die eine TIA erleiden, im Vergleich zu Männern häufiger bereits einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen. Somit sollte Frauen, zur Früherkennung einer TIA, eine besondere Aufmerksamkeit im häuslichen Umfeld sowie bei Vorstellung in der Notaufnahme gelten, um die Prognose der Patientinnen zu verbessern.

#### **4.5 Differenzen im TIA-Management und der Prognose**

In einer Untersuchung aus dem Jahre 2009 konnten Lichtman et al.<sup>29</sup> eine niedrigere Rate an nachfolgenden Schlaganfällen (1,3% vs. 1,8%) bei weiblichen im Vergleich zu männlichen TIA-Patienten beobachten. Jedoch wurde öfter eine Wiederaufnahme in die Klinik (48,8% vs. 47,6%) sowie eine wiederholte TIA (5,3% vs. 4,9%) beobachtet. Die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität war bei Frauen hingegen geringer als bei den Männern. Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen Studien.<sup>95,96</sup> Auffällig waren hier ein erhöhtes Risiko für vaskulären Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt bei Männern nach einer TIA. Van Wijk et al.<sup>95</sup> konnten zudem ein erhöhtes 10-Jahres Risiko für einen vaskulären Tod, Schlaganfall sowie Myokardinfarkt bei Männern beobachten. Eine Erklärung für diese Ergebnisse könnte sein, dass Männer einen höheren Anteil an TIAs haben, die auf eine Atherosklerose der großen Gefäße zurückzuführen ist und welche nachweislich das Risiko eines Schlaganfalls oder Myokardinfarktes steigert.<sup>28</sup> Die niedrigere Rate in der weiblichen Population könnte auf ein anderes

Bewusstseinsverhalten im Bezug auf frühzeitige ärztliche Konsultationen sowie in der Compliance der Sekundärprävention nach einer TIA liegen. Eine Studie konnte hier jedoch keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen.<sup>97</sup> Madsen et al.<sup>68</sup> verglichen die Inzidenzenentwicklung und Prognose zwischen den Geschlechtern. Hierbei konnten sie eine Abnahme der TIA-Inzidenz von 127/100.000 Einwohnern im Jahre 1993 auf 110/100.000 Einwohner im Jahre 2010 beobachten. Im geschlechterspezifischen Vergleich war hierbei eine signifikante Abnahme bei den Männern, jedoch nicht bei den Frauen, zu beobachten. So kam es im Vergleich zur Reduktion von 23,5% der Inzidenz bei Männern und zu 4,7% bei den Frauen. Zudem zeigten Frauen auch hier ein geringeres Post-TIA Schlaganfall-Risiko, aber auch ein in etwa gleich großes Risiko für eine erneute TIA. Eine weitere Beobachtung dieser Studie war, dass im Beobachtungszeitraum 2010 Frauen in den Altersgruppen 55-64, 65-74 sowie über 85 höhere TIA-Raten aufwiesen als Männer. Dieses Ergebnis steht im leichten Widerspruch zu unserer Studie, in der wir in den Altersgruppen der > 30 bis ≤ 50 sowie > 50 bis ≤ 70-Jährigen signifikant häufiger Männer mit einer TIA beobachten konnten. Weitere Untersuchungen zur Entwicklung der Inzidenzraten sollten darauf abzielen geschlechtsspezifische Trends und Risikofaktoren zu identifizieren.<sup>68</sup>

Eine deutsche Studie<sup>98</sup> analysierte geschlechtsspezifische Unterschiede in der Diagnostik und anschließendem Management bei Schlaganfall- und TIA-Patienten. Frauen erhielten signifikant seltener ein MRT, ein MR-Angio, ein TTE sowie eine DSA bei Einweisung in die Klinik. Zudem erhielten sie öfter blutzuckersenkende Medikamente als Männer. Über einen Zeitraum von 12 Monaten konnte zudem beobachtet werden, dass Frauen seltener selbständig ohne Unterstützung zu Hause leben konnten. Frauen lebten deutlich häufiger alleine als Männer. Auch Li et al.<sup>85</sup> konnten nachweisen, dass Frauen mit einer TIA häufiger alleine lebten als Männer. Renoux et al.<sup>25</sup> kamen zu dem Ergebnis, dass 44,2% der Frauen und 73,2% der Männer, die eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten, verheiratet waren oder mit einem Partner zusammen lebten. Diese Beobachtungen decken sich auch mit unserer Studie. So lebten in unserer Kohorte Frauen (40,5%) signifikant ( $p=0,000$ ) häufiger alleine als Männer (19,2%). Hierbei könnte die höhere Lebenserwartung der Frauen im Vergleich zu den Männern wieder eine Rolle spielen. Weiterhin analysierten Nordhorn-Müller et al.<sup>98</sup> Faktoren, die zur Pflegebedürftigkeit der Patienten führen. Im Vergleich zeigten 16% der Männer und 28% der Frauen den Bedarf an medizinischer Pflege zu Hause

oder im Pflegeheim. Hierbei war der Bedarf signifikant assoziiert mit dem höheren Alter sowie dem Leben allein zu Hause. Auch hier kamen wir in unserer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Frauen (3,4%) in unserer Kohorte waren signifikant ( $p=0,006$ ) öfter pflegebedürftig als Männer (1,4%). Zudem erhielten Frauen seltener eine Bildgebung der Karotiden sowie eine Karotis-Endarteriektomie. Weiterhin wurde Frauen seltener ein Statin verschrieben als Männern. Der vermehrte Einsatz der genannten Bildgebungen sowie der Statine bei Männern kann möglicherweise auch durch die erhöhte Prävalenz für Karotisstenosen sowie koronarer Herzkrankheiten für selbige erklärt werden.<sup>14, 87</sup> Die 1-Jahres-Mortalität war auch in dieser Studie bei den Frauen niedriger als bei den Männern. Eine Erklärung für die geringere Mortalität könnte auch der protektive Effekt von Östrogen beim weiblichen Geschlecht sein.<sup>99</sup> Dies erfordert jedoch weitere Untersuchungen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle die genannten Faktoren zu einem schlechteren Outcome der Frauen nach einer TIA führen können und bereits in Studien beobachtet wurden.<sup>100</sup>

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Eine der größten Limitationen ist dem retrospektivem Design der Studie geschuldet. So erfolgte die Datenerfassung bezüglich der Symptomart und -dauer anhand der Patientenanamnese, die bei initialer Vorstellung durch den Neurologen in der Zentralen Notaufnahme erfolgte. Wir können daher nicht ausschließen, dass Informationen durch den Patienten nicht vollständig oder richtig wiedergegeben wurden und somit eine Verzerrung der Ergebnisse stattfand. Da die Datenakquirierung durch die Schlaganfall-Datenbank erfolgte, auf die eine Vielzahl von Neurologen Zugriff hat, ist die Möglichkeit einer Fehlklassifizierung oder eines Fehlens von Daten, nicht auszuschließen. Ein Merkmal der Studie war der Ausschluss von Patienten, die persistierende Symptome in der Notaufnahme hatten. Somit kann es möglicherweise zum Ausschluss von potenziellen TIA-Patienten gekommen sein, die eine länger anhaltende Symptomatik vorwiesen. Eine weitere Limitation der Studie ist die Beschränkung der Analyse von TIA-Patienten auf ein Universitätsklinikum. Deshalb können Ergebnisse der Studie eventuell nicht auf die Gesamtpopulation von TIA-Patienten übertragen werden. Auch die selektierte Stichprobe mit 1965 Patienten limitiert die Ergebnisse unserer Analyse.

Eine multizentrische Studie mit Einbeziehung von mehr Patienten mit weiteren klinischen Parametern würde die Möglichkeit geben, die Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede detaillierter zu verstehen.

#### **4.7 Fazit**

Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, dass es eindeutige geschlechtsspezifische Unterschiede bei TIA-Patienten gibt. So sind Männer bei Diagnosestellung signifikant jünger als Frauen. Frauen zeigen deutlich häufiger Sprach- und Sprechstörungen sowie hypertensive Krisen als Männer. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorherigen Studien, die bereits zeigten, dass Männer durchschnittlich jünger sind als Frauen. Auch die Hypertension bzw. die hypertensive Krise wurde bei Frauen häufiger diagnostiziert als bei Männern.<sup>9, 18, 87</sup> Dies bekräftigt unsere Annahme, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei TIA-Patienten gibt und es diese in der klinischen Akutdiagnostik zu beachten gilt.

Mit Ausblick auf weitergehende Untersuchungen sollten auch Patienten mit transienten Symptomen und dem Nachweis von zerebralen Ischämien berücksichtigt werden und ein besonderes Augenmerk auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Befunde in der diffusionsgewichteten MRT gelegt werden. Diese könnten Unterschiede im Ausmaß und der Lokalisation der cerebralen Läsionen zeigen und mögliche Zusammenhänge mit der klinischen Repräsentation der Patienten erklären. Zukünftige Forschung muss darauf abzielen, optimale Präventionsstrategien, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern berücksichtigen, zu entwickeln.

Tab. 4: Literaturübersicht: Transient ischämische Attacke und geschlechtsspezifische Unterschiede

Nr.	Autoren	Land/Kontinent	Jahr	Diagnose	Stichprobengröße (davon Frauen in %)	Durchschnittsalter (in Jahren)
1	Perry et al. <sup>101</sup>	Kanada	2022	TIA	n. a.	n. a.
2	Wang et al. <sup>18</sup>	China	2021	TIA	8603 (60,6)	M: 61,9 ± 9,9 W: 60,75 ± 9,93
3	Shajahan et al. <sup>102</sup>	Meta-Analyse	2021	TIA/Schlaganfall	36636 (47,0)	M: 58-70 F: 62-79
4	Tanaka et al. <sup>91</sup>	Japan	2021	TIA	896 (38,0)	70
5	Purroy et al. <sup>9</sup>	Spanien	2021	TIA	723 (41,8)	70,7 ± 11,9
6	Arauz et al. <sup>93</sup>	Südamerika	2020	TIA/Schlaganfall	4788 (44,1)	M: 66 F: 60
7	Gocan et al. <sup>90</sup>	Kanada	2020	TIA	1770 (50,0)	67,3 ± 13,8
8	Yu et al. <sup>76</sup>	Kanada	2019	TIA	1648 (46,7)	70 (59-80)
9	Madsen et al. <sup>68</sup>	USA	2019	TIA	4746 (53,0)	M: 64,6-69,1 F: 70,1-73,5
10	Gocan et al. <sup>103</sup>	Kanada	2019	TIA	1864 (50,0)	n. a.
11	Renoux et al. <sup>25</sup>	Großbritannien	2017	TIA/Schlaganfall	2553 (50,6)	M: 71,4 (21-98) F: 76,5 (22-101)

12	Degan et al. <sup>6</sup>	Italien	2017	TIA	210 (51,4)	73,3 ± 14,2
13	Suwanno et al. <sup>26</sup>	Thailand	2017	TIA	157 (n. a.)	n. a.
14	Ström et al. <sup>21</sup>	Schweden	2016	TIA	19872 (48,1)	M: 71,4 ± 11,9 F: 74,4 ± 12,5
15	Li et al. <sup>85</sup>	Kanada	2016	TIA	5991 (n. a.)	n. a.
16	Tanaka et al. <sup>104</sup>	Japan	2016	TIA	266 (41,0)	68 ± 12,9
17	Madsen et al. <sup>12</sup>	USA	2015	TIA	136 (52,2)	M: 65,4 (61,7-69) F: 63,8 (59,2-68,4)
18	Gattringer et al. <sup>94</sup>	Österreich	2014	TIA/Schlaganfall	47209 (47,3)	M: 70,3 F: 77,9
19	Kim et al. <sup>10</sup>	Südkorea	2014	TIA	n. a.	n. a.
20	Dahlin et al. <sup>71</sup>	Schweden	2012	TIA/Schlaganfall	117 (40,0)	77 (42-94)
21	Wengle et al. <sup>87</sup>	Kanada	2010	TIA	4621 (48,0)	n. a.
22	Lisabeth et al. <sup>73</sup>	USA	2009	TIA/Schlaganfall	461 (48,6)	67
23	Lichtman et al. <sup>29</sup>	USA	2009	TIA	122063 (62,0)	79 ± 7,6
24	Müller-Nordhorn et al. <sup>98</sup>	Deutschland	2006	TIA/Schlaganfall	558 (45,0)	M: 65 ± 13 F: 69 ± 14

Diskussion

---

---

25	Kernan et al. <sup>105</sup>	USA	1994	TIA	142 (n. a.)	n. a.
26	McGann et al. <sup>92</sup>	USA	1994	TIA	3165 (61,0)	n. a.

---

TIA: Transiente ischämische Attacke; M: Männer; W: Frauen; n. a.: nicht angegeben

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Eine transiente ischämische Attacke (TIA) ist definiert als eine zeitlich begrenzte neurologische Dysfunktion, die in der Regel nicht länger als 24 h, oft aber auch nur wenige Minuten andauert. Ziel dieser Arbeit war es, Alter, prämorbidem Funktionsniveau, Funktionsniveau bei Entlassung, Symptombdauer und -charakter der TIA-Patienten sowie Wohn- und Versorgungssituation – gemäß aktueller Definition – in der Mannheimer Schlaganfalldatenbank herauszuarbeiten und geschlechtsspezifische Kausalitäten zu identifizieren.

Material und Methoden Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 1965 Patienten mit der Entlassdiagnose TIA (ICD G45.X), die im Zeitraum von 2004 bis 2020 auf der Schlaganfallstation des Universitätsklinikums Mannheim behandelt wurden, analysiert. Folgende Variablen wurden geschlechtsspezifisch erfasst: Alter, prämorbidem Funktionsniveau, Funktionsniveau bei Entlassung, Symptombdauer, Symptomcharakter sowie Wohn- und Versorgungssituation.

Ergebnisse Das Patientenkollektiv umfasste 1965 Patienten, wovon 56,6% Männer und 42,8% Frauen waren. Das mittlere Lebensalter betrug bei den Männern  $66,44 \pm 13,5$  Jahre und bei den Frauen  $69,51 \pm 14,9$  Jahre. Frauen waren bei Diagnosestellung signifikant ( $p < 0,001$ ) älter als Männer und zeigten ein signifikant ( $p = 0,002$ ) schlechteres prämorbidem Funktionsniveau auf. Frauen beklagten signifikant häufiger Sprach- und Sprechstörungen auf ( $p = 0,001$ ) und hatten eine hypertensive Entgleisung bei Aufnahme ( $p = 0,008$ ). Zudem lebten Frauen signifikant häufiger allein und waren öfter pflegebedürftig als Männer ( $p = 0,000$ ; bzw.  $p = 0,006$ ).

Diskussion Diese Arbeit bestätigt die Annahme, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit TIA bestehen und diese bei der klinischen Diagnostik eine wichtige Rolle für eine schnelle Diagnosestellung spielen könnten. Umso wichtiger ist es, dass zukünftige Forschung darauf abzielen muss, optimale Präventionsstrategien, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern berücksichtigen, zu entwickeln. Mit Ausblick auf weitergehende Untersuchungen sollten auch Patienten mit transienten Symptomen und dem Nachweis von zerebralen Ischämien berücksichtigt werden und ein besonderes Augenmerk auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Befunde in der diffusionsgewichteten MRT gelegt werden. Diese könnten Unterschiede im Ausmaß und der Lokalisation der cerebralen Läsionen zeigen und mögliche Zusammenhänge mit der klinischen Repräsentation der Patienten erklären.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Klötzsch, C, Röther, J: Zerebrale Ischämie: Pathophysiologie, Klassifikation, Epidemiologie und Risikofaktoren. In: *Klinische Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2020, pp 823-829.
2. Easton, JD, Saver, JL, Albers, GW, Alberts, MJ, Chaturvedi, S, Feldmann, E, Hatsukami, TS, Higashida, RT, Johnston, SC, Kidwell, CS, Lutsep, HL, Miller, E, Sacco, RL: Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 40: 2276-2293, 2009.
3. Kokubo, Y: Epidemiology of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 69-81, 2014.
4. Mohr, JP: History of transient ischemic attack definition. *Front Neurol Neurosci*, 33: 1-10, 2014.
5. Uehara, T, Minematsu, K: Guidelines for management of patients with transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 103-114, 2014.
6. Degan, D, Ornello, R, Tiseo, C, De Santis, F, Pistoia, F, Carolei, A, Sacco, S: Epidemiology of Transient Ischemic Attacks Using Time- or Tissue-Based Definitions. *Stroke*, 48: 530-536, 2017.
7. Lioutas, V-A, Ivan, CS, Himali, JJ, Aparicio, HJ, Leveille, T, Romero, JR, Beiser, AS, Seshadri, S: Incidence of Transient Ischemic Attack and Association With Long-term Risk of Stroke. *JAMA*, 325: 373, 2021.
8. Vyas, MV, Silver, FL, Austin, PC, Yu, AYX, Pequeno, P, Fang, J, Laupacis, A, Kapral, MK: Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*, 52: 447-451, 2021.
9. Purroy, F, Vicente-Pascual, M, Arque, G, Baraldes-Rovira, M, Begue, R, Gallego, Y, Gil, MI, Gil-Villar, MP, Mauri, G, Quilez, A, Sanahuja, J, Vazquez-Justes, D: Sex-Related Differences in Clinical Features, Neuroimaging, and Long-Term Prognosis After Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 52: 424-433, 2021.
10. Kim, JS: Symptoms of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 82-102, 2014.
11. Stuart-Shor, EM, Wellenius, GA, Delloiacono, DM, Mittleman, MA: Gender Differences in Presenting and Prodromal Stroke Symptoms. *Stroke*, 40: 1121-1126, 2009.
12. Madsen, TE, Merck, LH, Siket, MS, Paolucci, G, Tran, MT, Silver, B: Sex differences in clinical presentation and outcome: Patients admitted to a transient ischemic attack emergency department observation unit. *Stroke*, 46, 2015.
13. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459143/>
14. Li, L, Yiin, GS, Geraghty, OC, Schulz, UG, Kuker, W, Mehta, Z, Rothwell, PM: Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *The Lancet Neurology*, 14: 903-913, 2015.
15. Lavalley, P, Amarenco, P: Stroke subtypes and interventional studies for transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 135-146, 2014.
16. Jovanović ZB, Pavlović MA, Vujisić Tešić PB, Boričić Kostić VM, Cvitan ŽE, Pekmezović PT, Šternić Čovičković MN. The significance of the ultrasound diagnostics in evaluation of the emboligenic pathogenesis of transient ischemic attacks. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Apr;39(4):597-603. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.015. Epub 2013 Feb 4. Erratum in: *Ultrasound*

- Med Biol. 2016 Feb;42(2):632. Zagorka, Jovanović B; Aleksandra, Pavlović M; Bosiljka, Vujisić Tešić P; Marija, Boričić Kostić V; Edita, Cvitan Ž; Tatjana, Pekmezović P; and Nadežda, Sternić Čovičković M [Corrected to Jovanović, Z B; Pavlović, M A; Vujisić Tešić, P B. PMID: 23384465.
17. Okada, Y: Transient ischemic attack as a medical emergency. *Front Neurol Neurosci*, 33: 19-29, 2014.
  18. Wang W, Sun P, Han F, Qu C. Sex Differences in Risk Factors for Transient Ischemic Attack in a Chinese Population. *Front Neurol*. 2021 May 6;12:615399. doi: 10.3389/fneur.2021.615399. PMID: 34025549; PMCID: PMC8134545.
  19. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66702-5. PMID: 15993230.
  20. Yu AYX, Hill MD, Asdaghi N, Boulanger JM, Camden MC, Campbell BCV, Demchuk AM, Field TS, Goyal M, Krause M, Mandzia J, Menon BK, Mikulik R, Moreau F, Penn AM, Swartz RH, Coutts SB; Diagnosis of Uncertain-Origin Benign Transient Neurological Symptoms (DOUBT) Study Group. Sex Differences in Diagnosis and Diagnostic Revision of Suspected Minor Cerebral Ischemic Events. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e732-e739. doi: 10.1212/WNL.0000000000011212. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184228; PMCID: PMC7884992.
  21. Ström, JO, Tavoşian, A, Appelros, P: Cardiovascular risk factors and TIA characteristics in 19,872 Swedish TIA patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134: 427-433, 2016.
  22. Okshina, E, Martsevich, S, Kutishenko, N, Lukiyanov, M, Drapkina, O, Zagrebenny, A, Dmitrieva, N, Kudryashov, E, Boytsov, S: Age, gender characteristics, comorbidity and outcomes in patients with acute stroke and transient ischemic attack (region registry data). *European Stroke Journal*, 4: 526-527, 2019.
  23. Palm, F, Urbanek, C, Wolf, J, Buggle, F, Kleemann, T, Hennerici, MG, Inselmann, G, Hagar, M, Safer, A, Becher, H, Grau, AJ: Etiology, Risk Factors and Sex Differences in Ischemic Stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a Population-Based Stroke Registry. *Cerebrovascular Diseases*, 33: 69-75, 2012.
  24. Björck, S, Palaszewski, B, Friberg, L, Bergfeldt, L: Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited. *Stroke*, 44: 3103-3108, 2013.
  25. Renoux, C, Coulombe, J, Li, L, Ganesh, A, Silver, L, Rothwell, PM: Confounding by Pre-Morbid Functional Status in Studies of Apparent Sex Differences in Severity and Outcome of Stroke. *Stroke*, 48: 2731-2738, 2017.
  26. Suwanno, J, Suwanno, J, Angkoon, K, Ratborirak, K: Do sex differences in clinical presentation of patient with transient ischemic attack (tia)? Result from one tia registry of a developing country. *European Stroke Journal*, 2: 468, 2017.
  27. Mori, K, Uehara, T, Ohara, T, Hayakawa, M, Sato, S, Suzuki, R, Toyoda, K, Minematsu, K: Sex differences in subsequent ischemic stroke after transient ischemic attack: Results from a prospective multicenter study. *Stroke*, 47, 2016.
  28. Puroy, F, Montaner, J, Molina, CA, Delgado, P, Ribo, M, Álvarez-Sabín, J: Patterns and Predictors of Early Risk of Recurrence After Transient Ischemic Attack With Respect to Etiologic Subtypes. *Stroke*, 38: 3225-3229, 2007.
  29. Lichtman, JH, Jones, SB, Watanabe, E, Allen, NB, Wang, Y, Howard, VJ, Goldstein, LB: Elderly Women Have Lower Rates of Stroke, Cardiovascular Events, and Mortality After Hospitalization for Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 40: 2116-2122, 2009.

30. Judd, SE, Kleindorfer, DO, McClure, LA, Rhodes, JD, Howard, G, Cushman, M, Howard, VJ: Self-Report of Stroke, Transient Ischemic Attack, or Stroke Symptoms and Risk of Future Stroke in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke*, 44: 55-60, 2013.
31. Tung, CE, Olivot, JM, Albers, GW: Radiological examinations of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 115-122, 2014.
32. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*, 25: 457-507, 2008.
33. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA). London: Royal College of Physicians (UK); 2008. PMID: 21698846.
34. Lavallee, P, Amarenco, P: TIA clinic: a major advance in management of transient ischemic attacks. *Front Neurol Neurosci*, 33: 30-40, 2014.
35. Castle, J, Mlynash, M, Lee, K, Caulfield, AF, Wolford, C, Kemp, S, Hamilton, S, Albers, GW, Olivot, J-M: Agreement Regarding Diagnosis of Transient Ischemic Attack Fairly Low Among Stroke-Trained Neurologists. *Stroke*, 41: 1367-1370, 2010.
36. Tomasello, F, Mariani, F, Fieschi, C, Argentino, C, Bono, G, De Zanche, L, Inzitari, D, Martini, A, Perrone, P, Sangiovanni, G: Assessment of inter-observer differences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. *Stroke*, 13: 32-35, 1982.
37. Zvan, B, Pecnik, B, Pogacnik, T: Transient ischemic attacks, risk factors, and precerebral color doppler angiosonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 4: 161-165, 1994.
38. Sethi, SK, Solanki, RS, Gupta, H: Color and duplex doppler imaging evaluation of extracranial carotid artery in patients presenting with transient ischaemic attack and stroke- a clinical and radiological correlation. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 15: 91-98, 2005.
39. Sharma, VK, Wong, KS: Neurosonological examinations of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 123-134, 2014.
40. Uchiyama, S: The concept of acute cerebrovascular syndrome. *Front Neurol Neurosci*, 33: 11-18, 2014.
41. Douglas, VC, Johnston, CM, Elkins, J, Sidney, S, Gress, DR, Johnston, SC: Head Computed Tomography Findings Predict Short-Term Stroke Risk After Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 34: 2894-2898, 2003.
42. Gass, A, Ay, H, Szabo, K, Koroshetz, WJ: Diffusion-weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischaemia. *The Lancet Neurology*, 3: 39-45, 2004.
43. Yu, AYG, Coutts, SB: Role of Brain and Vessel Imaging for the Evaluation of Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *Stroke*, 49: 1791-1795, 2018.
44. Giles, MF, Albers, GW, Amarenco, P, Arsava, MM, Asimos, A, Ay, H, Calvet, D, Coutts, S, Cucchiara, BL, Demchuk, AM, Johnston, SC, Kelly, PJ, Kim, AS, Labreuche, J, Lavallee, PC, Mas, J-L, Merwick, A, Olivot, JM, Purroy, F, Rosamond, WD, Sciolla, R, Rothwell, PM: Addition of Brain Infarction to the ABCD <sup>2</sup> Score (ABCD <sup>2</sup> I). *Stroke*, 41: 1907-1913, 2010.
45. Yu AYG, Hill MD, Asdaghi N, Boulanger JM, Camden MC, Campbell BCV, Demchuk AM, Field TS, Goyal M, Krause M, Mandzia J, Menon BK, Mikulik R, Moreau F, Penn AM, Swartz RH, Coutts SB; Diagnosis of Uncertain-Origin Benign Transient Neurological Symptoms (DOUBT) Study Group. Sex

- Differences in Diagnosis and Diagnostic Revision of Suspected Minor Cerebral Ischemic Events. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e732-e739. doi: 10.1212/WNL.0000000000011212. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184228; PMCID: PMC7884992.
46. Yuan, J, Jia, Z, Song, Y, Yang, S, Li, Y, Yang, L, Qin, W, Hu, W: Incidence and predictors of acute ischemic lesions on brain magnetic resonance imaging in patients with a clinical diagnosis of transient ischemic attack in China. *Frontiers in Neurology*, 10, 2019.
  47. Arsava, EM, Siket, M, Goldstein, JN, Furie, KL, Ay, H: The probability of diffusion weighted imaging evidence of acute infarction in different subsets of transient ischemic attacks. *Stroke*, 43, 2012.
  48. Miyagi, T, Uehara, T, Kimura, K, Okada, Y, Hasegawa, Y, Tanahashi, N, Suzuki, A, Takagi, S, Nakagawara, J, Arii, K, Nagahiro, S, Ogasawara, K, Nagao, T, Uchiyama, S, Matsumoto, M, Iihara, K, Toyoda, K, Minematsu, K: Examination timing and lesion patterns in diffusion-weighted magnetic resonance imaging of patients with classically defined transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22: e310-316, 2013.
  49. Redgrave, JNE, Coutts, SB, Schulz, UG, Briley, D, Rothwell, PM: Systematic Review of Associations Between the Presence of Acute Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging and Clinical Predictors of Early Stroke Risk After Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 38: 1482-1488, 2007.
  50. Rashid, P, Leonardi-Bee, J, Bath, P: Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. *Stroke*, 34: 2741-2748, 2003.
  51. Hamann GF, Sander D, Röther J, Grau A et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 26.01.2023)
  52. Held, VE, Wolf, ME, Hennerici, MG: Antithrombotic therapy in transient ischemic attack patients. *Front Neurol Neurosci*, 33: 147-161, 2014.
  53. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107-16. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3. PMID: 12531577.
  54. Lisabeth, LD, Ireland, JK, Risser, JMH, Brown, DL, Smith, MA, Garcia, NM, Morgenstern, LB: Stroke Risk After Transient Ischemic Attack in a Population-Based Setting. *Stroke*, 35: 1842-1846, 2004.
  55. Johnston, SC: Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA. *JAMA*, 284: 2901, 2000.
  56. Weimar, C: Etiology, Duration, and Prognosis of Transient Ischemic Attacks. *Archives of Neurology*, 59: 1584, 2002.
  57. Dennis, M, Bamford, J, Sandercock, P, Warlow, C: Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 21: 848-853, 1990.
  58. Luengo-Fernandez, R, Gray, AM, Rothwell, PM: Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature. *Stroke*, 40: e18-23, 2009.
  59. Sheehan, OC, Kelly, LA, Hannon, N, Marnane, M, Merwick, A, Harris, D, Horgan, G, Duggan, J, Kyne, L, McCormack, PME, Moore, A, Moroney, J, Daly, L, Kelly, PJ: Burden and risk of transient ischaemic attack (TIA) in a large sample of the

- irish population. The North Dublin population stroke study (NDPSS). *Cerebrovascular Diseases*, 29: 56, 2010.
60. Kleindorfer, D, Panagos, P, Pancioli, A, Khoury, J, Kissela, B, Woo, D, Schneider, A, Alwell, K, Jauch, E, Miller, R, Moomaw, C, Shukla, R, Broderick, JP: Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, 36: 720-723, 2005.
  61. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66702-5. PMID: 15993230.
  62. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):283-92. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60150-0. PMID: 17258668.
  63. Josephson, SA, Sidney, S, Pham, TN, Bernstein, AL, Johnston, SC: Higher ABCD <sup>2</sup> Score Predicts Patients Most Likely to Have True Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 39: 3096-3098, 2008.
  64. Wolf, ME, Held, VE, Hennerici, MG: Risk scores for transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 41-68, 2014.
  65. Holzer, K, Feurer, R, Sadikovic, S, Esposito, L, Bockelbrink, A, Sander, D, Hemmer, B, Poppert, H: Prognostic value of the ABCD2score beyond short-term follow-up after transient ischemic attack (TIA) - a cohort study. *BMC Neurology*, 10: 50, 2010.
  66. Amarenco, P, Lavallée, PC, Labreuche, J, Albers, GW, Bornstein, NM, Canhão, P, Caplan, LR, Donnan, GA, Ferro, JM, Hennerici, MG, Molina, C, Rothwell, PM, Sissani, L, Školoudík, D, Steg, PG, Touboul, P-J, Uchiyama, S, Vicaut, É, Wong, LKS: One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *New England Journal of Medicine*, 374: 1533-1542, 2016.
  67. Guarino, M, Rondelli, F, Favaretto, E, Stracciari, A, Filippini, M, Rinaldi, R, Zele, I, Sartori, M, Faggioli, G, Mondini, S, Donti, A, Strocchi, E, Degli Esposti, D, Muscari, A, Veronesi, M, D'Addato, S, Spinardi, L, Faccioli, L, Pastore Trossello, M, Cirignotta, F: Short- and Long-Term Stroke Risk after Urgent Management of Transient Ischaemic Attack: The Bologna TIA Clinical Pathway. *European Neurology*, 74: 1-7, 2015.
  68. Madsen, TE, Khoury, JC, Alwell, K, Moomaw, CJ, Rademacher, E, Flaherty, ML, Woo, D, La Rosa, FLR, Mackey, J, Martini, S, Ferioli, S, Adeoye, O, Khatri, P, Broderick, JP, Kissela, BM, Kleindorfer, D: Temporal Trends of Sex Differences in Transient Ischemic Attack Incidence Within a Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28: 2468-2474, 2019.
  69. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15. Erratum in: *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):e240. Erratum in: *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):e426. PMID: 21160056; PMCID: PMC4418670.

70. Kes VB, Jurašić MJ, Zavoreo I, Lisak M, Jelec V, Matovina LZ. AGE AND GENDER DIFFERENCES IN ACUTE STROKE HOSPITAL PATIENTS. *Acta Clin Croat*. 2016 Mar;55(1):69-78. doi: 10.20471/acc.2016.55.01.11. PMID: 27333721.
71. Franzén-Dahlin, Å, Laska, AC: Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. *Journal of Clinical Nursing*, 21: 2386-2391, 2012.
72. Gargano, JW, Wehner, S, Reeves, MJ: Do Presenting Symptoms Explain Sex Differences in Emergency Department Delays Among Patients With Acute Stroke? *Stroke*, 40: 1114-1120, 2009.
73. Lisabeth, LD, Brown, DL, Hughes, R, Majersik, JJ, Morgenstern, LB: Acute Stroke Symptoms. *Stroke*, 40: 2031-2036, 2009.
74. Purroy F, Vena A, Forné C, de Arce AM, Dávalos A, Fuentes B, Arenillas JF, Krupinski J, Gómez-Choco M, Palomeras E, et al. Age- and sex-specific risk profiles and in-hospital mortality in 13,932 spanish stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:151–164. doi: 10.1159/000500205
75. Vilanova MB, Mauri-Capdevila G, Sanahuja J, Quilez A, Piñol-Ripoll G, Begué R, Gil MI, Codina-Barrios MC, Benabdelhak I, Purroy F. Prediction of myocardial infarction in patients with transient ischaemic attack. *Acta Neurol Scand*. 2015;131:111–119. doi: 10.1111/ane.12291
76. Yu, AXY, Penn, AM, Lesperance, ML, Croteau, NS, Balshaw, RF, Votova, K, Bibok, MB, Penn, M, Saly, V, Hegedus, J, Zerna, C, Klourfeld, E, Bilston, L, Hong, ZM, Coutts, SB: Sex Differences in Presentation and Outcome After an Acute Transient or Minor Neurologic Event. *JAMA Neurology*, 76: 962, 2019.
77. Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: ameta-analysis. *Neurology*. 2017;88 (15):1468-1477. doi:10.1212/WNL.0000000000003814
78. Newman-Toker DE, Moy E, Valente E, Coffey R, Hines AL. Missed diagnosis of stroke in the emergency department: a cross-sectional analysis of a large population-based sample. *Diagnosis (Berl)*. 2014;1(2):155-166. doi:10.1515/dx-2013-0038
79. Deijle IA, Van Schaik SM, Van Wegen EE, Weinstein HC, Kwakkel G, Van den Berg-Vos RM. Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):174-179. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013794. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: *Stroke*. 2017 Sep;48(9):e271. PMID: 27924055.
80. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1049-56. doi: 10.1001/jama.290.8.1049. PMID: 12941677.
81. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terént A, Hulter-Asberg K, Wester PO, Asplund K; Riks-Stroke Collaboration. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1970-5. doi: 10.1161/01.STR.0000083534.81284.C5. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855818.
82. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research,;

- Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Feb;42(2):517-84. doi: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238. Epub 2010 Dec 2. Erratum in: *Stroke*. 2011 Feb;42(2):e26. PMID: 21127304.
83. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, Alpérovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995 Apr 1;310(6983):830-3. doi: 10.1136/bmj.310.6983.830. PMID: 7711619; PMCID: PMC2549216.
  84. Yu AYX, Hill MD, Asdaghi N, Boulanger JM, Camden MC, Campbell BCV, Demchuk AM, Field TS, Goyal M, Krause M, Mandzia J, Menon BK, Mikulik R, Moreau F, Penn AM, Swartz RH, Coutts SB; Diagnosis of Uncertain-Origin Benign Transient Neurological Symptoms (DOUBT) Study Group. Sex Differences in Diagnosis and Diagnostic Revision of Suspected Minor Cerebral Ischemic Events. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e732-e739. doi: 10.1212/WNL.0000000000011212. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184228; PMCID: PMC7884992.
  85. Li, OL, Silver, FL, Lichtman, J, Fang, J, Stampelcoski, M, Wengle, RS, Kapral, MK: Sex Differences in the Presentation, Care, and Outcomes of Transient Ischemic Attack: Results From the Ontario Stroke Registry. *Stroke*, 47: 255-257, 2016.
  86. Rakhimberdiyev, S, Musaeva, Y, Rakhimbaeva, G: Sex differences in the care, and outcomes of transient ischemic attack in Tashkent. *European Journal of Neurology*, 23: 754, 2016.
  87. Wengle, RS, Fang, J, Silver, FL, Kapral, MK: Presentation and outcomes of women and men with transient ischemic attack: Results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke*, 41: e360, 2010.
  88. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gend Med*. 2011 Oct;8(5):312-9. doi: 10.1016/j.genm.2011.08.001. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21925968; PMCID: PMC3324562.
  89. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vasc Med*. 2017 Apr;22(2):135-145. doi: 10.1177/1358863X16668263. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27815349.
  90. Gocan, S, Fitzpatrick, T, Wang, CQ, Taljaard, M, Cheng, W, Bourgoin, A, Dowlathshahi, D, Stotts, G, Shamy, M: Diagnosis of Transient Ischemic Attack: Sex-Specific Differences From a Retrospective Cohort Study. *Stroke*, 51: 3371-3374, 2020.
  91. Tanaka, K, Uehara, T, Ohara, T, Sato, S, Hayakawa, M, Kimura, K, Okada, Y, Hasegawa, Y, Tanahashi, N, Suzuki, A, Nakagawara, J, Arii, K, Nagahiro, S, Ogasawara, K, Uchiyama, S, Matsumoto, M, Iihara, K, Toyoda, K, Minematsu, K: Transient ischemic attack without self-awareness of symptoms witnessed by bystanders: analysis of the PROMISE-TIA registry. *European Journal of Neurology*, 28: 509-515, 2021.
  92. McGann, KP, Marion, GS, Szweczyk, MB, Davis, SW: Absence of sex differences in the evaluation of patients hospitalized for transient ischemic attacks. *J Fam Pract*, 39: 134-139, 1994.
  93. Arauz, A, Serrano, F, Ameriso, SF, Pujol-Lereis, V, Flores, A, Bayona, H, Fernández, H, Castillo, A, Ecos, R, Vazquez, J, Amaya, P, Ruíz, A, López, M, Zapata, C, Roa, L, Marquez-Romero, JM, Morelos, E, Ochoa, MA, Leon, C, Romero, F, Ruíz-Sandoval, JL, Reyes, A, Barboza, MA, Valencia-Chávez, AM,

- Rosa Calle-La, MP, Abanto-Argomedo, C, Benavides-Vásquez, L, Otiniano-Sinfuentes, R, Mernes, R, Otto, C, Valderrama, J, Martínez, CF, Rodríguez, JE, Ropero, BV, López-Valencia, G, Soriano, E, Gonzalez-Oscoy, R, Arteaga, C, Mendez, B, Ramos, C, Torrealba, G: Sex Differences Among Participants in the Latin American Stroke Registry. *Journal of the American Heart Association*, 9, 2020.
94. Gattringer, T, Ferrari, J, Knoflach, M, Seyfang, L, Horner, S, Niederkorn, K, Culea, V, Beitzke, M, Lang, W, Enzinger, C, Fazekas, F: Sex-Related Differences of Acute Stroke Unit Care. *Stroke*, 45: 1632-1638, 2014.
95. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, Gorter JW, Algra A. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098–2104.
96. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke*. 1993;24:527–531.
97. Howard VJ, Lackland DT, Lichtman JH, McClure LA, Howard G, Wagner L, Pulley L, Gomez CR. Care seeking after stroke symptoms. *Ann Neurol*. 2008;63:466–472.
98. Müller-Nordhorn, J, Nolte, CH, Rosnagel, K, Jungehülsing, GJ, Reich, A, Roll, S, Villringer, A, Willich, SN: Medical Management in Patients following Stroke and Transitory Ischemic Attack: A Comparison between Men and Women. *Cerebrovascular Diseases*, 21: 329-335, 2006.
99. Reeves, MJ, Bushnell, CD, Howard, G, Gargano, JW, Duncan, PW, Lynch, G, Khatiwoda, A, Lisabeth, L: Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 7: 915-926, 2008.
100. Li et al TIA in Women vs Men 257Sources of FundingThe Ontario Stroke Registry is funded by the Canadian Stroke Network and the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC). The Institute for Clinical Evaluative Sciences is supported by an operating grant from the MOHLTC. Dr Kapral is supported by a Career Investigator Award from the Heart and Stroke Foundation, Ontario Provincial Office.DisclosuresDr Silver has served as a speaker for Boehringer Ingelheim Canada and Servier Canada and as a Canadian study coordinator for Boehringer Ingelheim Canada. The other authors report no conflicts.References 1. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005;36:809–814. doi: 10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5. 2. Kapral MK, Degani N, Hall R, Fang J, Saposnik G, Richards J, et al. Gender differences in stroke care and outcomes in Ontario. *Womens Health Issues*. 2011;21:171–176. doi: 10.1016/j.whi.2010.10.002.
101. Perry, JJ, Yadav, K, Syed, S, Shamy, M: Transient ischemic attack and minor stroke: diagnosis, risk stratification and management. *Canadian Medical Association Journal*, 194: E1344-E1349, 2022.
102. Shajahan S, Sun L, Harris K, Wang X, Sandset EC, Yu AY, Woodward M, Peters SA, Carcel C. Sex differences in the symptom presentation of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023 Feb;18(2):144-153. doi: 10.1177/17474930221090133. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35411828.

103. Gocan, S, Fitzpatrick, T, Wang, CQ, Taljaard, M, Cheng, W, Bourgoin, A, Dowlatshahi, D, Stotts, G, Shamy, M: Sex differences in neurologist diagnosis of transient ischemic attack in association with presenting symptoms. *Stroke*, 50, 2019.
104. Tanaka K, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Ariei K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Toyoda K, Minematsu K; Japan TIA Research Group, 2009-2011. Differences in Clinical Characteristics between Patients with Transient Ischemic Attack Whose Symptoms Do and Do Not Persist on Arrival. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Sep;25(9):2237-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.025. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27266623.
105. Kernan, WN, Horwitz, RI, Brass, LM, Viscoli, CM: Gender difference in prognosis after transient cerebral ischemia or minor stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 4: 148-154, 1994.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Ogan, Azerkan

Geburtsdatum: 18.02.1997

Geburtsort: Andernach

### SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2007 Neusatz-Grundschule, Worms

2007 – 2013 Karmeliter-Realschule, Worms

2013 – 2016 Staatliches Aufbaugymnasium, Alzey

16.03.2016 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Oktober 2016 Beginn des Studiums Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

14.09.2018 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2018 – 2021 Hauptstudium an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

07.10.2021 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

13.12.2022 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

20.12.2022 Approbation als Arzt

## 8 DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo sowie Frau Privatdozentin Dr. med. Carolin Hoyer für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie die stets überaus freundliche Arbeitsatmosphäre, die vielen wertvollen Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Vesile Sandikci danke ich zudem außerordentlich für die Unterstützung bei Fragen zur statistischen Analyse.

Meinen Eltern und meinen Brüdern danke ich ganz herzlich für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten und Freunden, die mich stetig unterstützt haben und immer mit Rat und Tat zur Seite standen.