

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bastian Conrad

**Analyse neuer Risikofaktoren
und diagnostischer Verfahren zur Evaluation der zerebralen
Ischämie und der transienten globalen Amnesie.**

**Zusammenstellung wissenschaftlicher Veröffentlichungen zur
Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Neurologie
an der
Fakultät für Medizin der Technischen Universität**

Vorgelegt von

Dr. med Kerstin Sander (geb. Winbeck)

München, November 2005

Meinem lieben Mann und meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Ergebnisse	8
2.1. Evaluation neuer Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls	8
2.1.1. Assoziation zwischen CRP und IMT	8
2.1.2. Einfluss einer antibiotischen Behandlung auf die IMT-Progression bei Nachweis von Chlamydia pneumoniae im Langzeitverlauf	13
2.1.3. Serielle Bestimmung des CRP bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall	21
2.2. Neue pathophysiologische Aspekte der transienten globalen Amnesie	25
2.2.1. Prävalenz insuffizienter Venenklappen bei TGA-Patienten	26
2.2.2. Vergleich von TIA und TGA mittels diffusionsgewichteter Bildgebung	30
2.2.3. Neue Einblicke in die TGA, eine Synopsis bisheriger Studienergebnisse	33
2.3. Stellenwert moderner bildgebender Verfahren	38
2.3.1. DWI bei Patienten mit transientser ischämischer Attacke	38
2.3.2. Bestimmung der zerebralen Reservekapazität	42
3. Literaturverzeichnis	46
4. Anhang: Originalarbeiten	51

1. Einleitung

Diese Zusammenfassung meiner wissenschaftlichen Arbeiten fokussiert auf den Bereich der klinischen Forschung und hier insbesondere auf die Anwendbarkeit neuer bildgebender Verfahren (diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DWI) und Duplexsonographie) zur genaueren Evaluation definierter neurologischer Erkrankungsbilder (zerebrale Ischämie und transiente globale Amnesie) und deren pathophysiologische und prognostische Aussagekraft.

Der ischämische Schlaganfall ist die häufigste zu dauerhafter Behinderung führende Erkrankung. Die Suche nach neuen Parametern, die in Ergänzung zu bekannten Risikofaktoren eine genauere Abschätzung des Rezidivrisikos ermöglichen steht daher weltweit zunehmend im Mittelpunkt der klinisch orientierten Schlaganfallforschung. Da die Atherosklerose einen wesentlichen pathophysiologischen Faktor für die Entstehung zerebraler Ischämien darstellt, kam im Rahmen meiner wissenschaftlichen Untersuchungen der Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße besondere Aufmerksamkeit zu. Hintergrund dieser Studien ist die in jüngster Zeit zunehmend diskutierte inflammatorische Pathogenese der Atherosklerose. Als neuer, vielversprechender Risikomarker und Kofaktor kristallisierte sich bereits Ende der 90iger Jahre das C-reaktive Protein (CRP) heraus. In zahlreichen Studien konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen CRP und dem Auftreten vaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. [1-6] In einer großen prospektiven Studie konnten O`Leary und Kollegen [7] erstmals nachweisen, dass die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis einen Prädiktor vaskulärer Ereignisse darstellt.

Der Zusammenhang zwischen CRP und IMT der A. carotis war allerdings zu dieser Zeit noch unklar. Wir untersuchten daher an einem Patientenkollektiv unserer Klinik unter Verwendung der *hochauflösenden morphologischen Duplexsonographie* den Zusammenhang zwischen CRP und IMT unter Berücksichtigung verschiedener vaskulärer Risikofaktoren und konnten

nachweisen, dass eine Assoziation zwischen IMT und erhöhten CRP-Werten besteht. [8]

Neben der beschriebenen inflammatorischen Komponente wird auch eine infektiöse Pathogenese der Atherosklerose diskutiert. Ein mögliches Pathogen stellt dabei die chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* (Cp) dar. [9-11] In einer Reihe von Studien untersuchten wir daher den Einfluss einer Seropositivität auf die IMT-Progression und die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie im Langzeitverlauf. [12-14] Hierbei stellte sich heraus, dass Cp-Positivität sowohl mit einem erhöhten CRP-Wert als auch mit einer verstärkten IMT-Progression assoziiert ist. Die Effekte der antibiotischen Therapie waren allerdings lediglich temporär nachweisbar. Eine Beeinflussung der Mortalität durch die Antibiose gelang während des Beobachtungszeitpunkts nicht.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien und der bisher wenig untersuchten Fragestellung, wie sich der CRP-Wert im akuten ischämischen Schlaganfall verhält, untersuchten wir in einem weiteren Schritt die prognostische Bedeutung einer seriellen CRP-Bestimmung bei Patienten mit akutem zerebro-vaskulären Ereignis. [15] Wir konnten in dieser Studie erstmals nachweisen, dass die CRP-Messung innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn die beste prognostische Aussagekraft bezüglich des Outcomes nach ischämischen Schlaganfall besitzt.

In den letzten Jahren gewannen Statine in der Primär- und Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse zunehmend an Bedeutung. Zu nennen sind hier insbesondere die Heart Protection Study (HPS), welche bei mehr als 20.000 Patienten nachwies, dass das relative Risiko für ein vaskuläres Ereignis bei Einnahme von 40 mg Simvastatin um 25% reduziert werden kann. [16] Den Statinen werden dabei neben der Cholesterinsenkung eine Vielzahl weiterer Wirkmechanismen zugeschrieben. Sie besitzen einen positiven Effekt auf die glatten Muskelzellen, die Thrombusbildung, die Entzündungsreaktion und verbessern die endotheliale Funktion. [17,18] Die letztgenannte Wirkung erfolgt über eine Hochregulation der endothelialen NO-Synthetase (eNOS). [18,19] Experimentelle Studien konnten eine Verbesserung des zerebralen Blutflusses nach Einnahme eines Statins nachweisen. [19,20] Kürzlich wurde erstmals eine Verbesserung der

zerebralen Vasoreaktivität (CVR) nach Statineinnahme bei Patienten mit mikroangiopathischen Veränderungen beschrieben. [21]

Auf Grundlage dieser Daten untersuchten wir mit Hilfe der *funktionellen Dopplersonographie* die Veränderung der Vasoreaktivität bei gesunden Erwachsenen durch die Einnahme eines Statins und konnten eine Verbesserung der Vasoreaktivität im Vergleich zu Kontrollpersonen nachweisen. [22]

Die Einführung der diffusionsgewichteten Kernspintomographie (DWI) in die klinische Routine erbrachte eine wichtige Erweiterung der klinischen Schlaganfallforschung. Die bisherige Annahme, dass es sich bei der transienten ischämischen Attacke (TIA) um ein benignes Erkrankungsbild ohne morphologisches Korrelat in der Bildgebung handelt musste neu überdacht werden, da bis zu 67% der TIA-Patienten DWI-Läsionen aufweisen. Dies führte uns zu der Fragestellung, ob mittels DWI bereits in der Frühphase der Erkrankung zwischen TIA und Schlaganfall unterschieden werden kann. Hierfür analysierten wir die DWI von TIA- und Schlaganfallpatienten, welche binnen 24 Stunden untersucht wurden und konnten nachweisen, dass mittels Analyse der DWI-Signalintensität zwischen beiden Krankheitsentitäten unterschieden werden kann. [23]

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist mit ihrem plötzlichen Beginn und einer Symptombdauer von weniger als 24 Stunden ein der TIA sehr ähnliches Erkrankungsbild. Seit der Erstbeschreibung dieses Symptoms wurde daher von verschiedenen Autoren unter anderem stets die ischämische Genese diskutiert, auch wenn die bildgebenden Verfahren, wie die zerebrale Computertomographie und die konventionelle Kernspintomographie bisher nur in Einzelfällen Veränderungen bei TGA-Patienten nachweisen konnten. Das Verständnis dieses Krankheitsbildes wurde nach Einführung der DWI in die breite klinische Praxis verändert. Zunächst erschienen verschiedene Fallberichte mit Nachweis kleinerer DWI-Läsionen überwiegend im Bereich gedächtnisrelevanter Strukturen insbesondere im Bereich des Hippocampus. Verschiedene Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erbrachten uneinheitliche Ergebnisse. [24-26] Aufgrund der beschriebenen klinischen

Vergleichbarkeit der TGA und TIA analysierten wir neben den vaskulären Risikofaktoren - unter Verwendung dieses *neuen bildgebenden Verfahrens und der morphologischen Duplexsonographie* - die Häufigkeit und Lage von DWI-Läsionen, sowie arteriosklerotische Veränderungen der A. carotis in einem großen Patientenkollektiv. [27] Wir konnten dabei eine vergleichbare Häufigkeit an DWI-Läsionen nachweisen. Diese Veränderungen lagen bei TGA-Patienten ausschließlich in gedächtnisrelevanten Strukturen. Interessanterweise zeigten TGA-Patienten mit DWI-Läsion im Vergleich zu TGA-Patienten ohne Nachweis von DWI-Veränderungen signifikant häufiger Plaques und eine verbreiterte IMT, was auf eine ischämische Genese der TGA hinwies.

Lewis stellte 1998 die Hypothese auf, dass es sich bei der TGA um eine venöse Kongestion in gedächtnisrelevanten Strukturen aufgrund insuffizienter Klappen der Vena jugularis und einem vermehrten Rückstrom bei valsalva-ähnlichen Ereignissen handeln könnte. [28] Mit Hilfe der dynamischen Duplexsonographie gelang unserer Arbeitsgruppe erstmals der Nachweis einer erhöhten Prävalenz von insuffizienten Venenklappen bei TGA Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. [29] Diese Befunde wurden zwischenzeitlich von weiteren unabhängigen Arbeitsgruppen bestätigt. Die Bedeutung einer venösen Kongestion für die Pathogenese der TGA ist seither unbestritten. Eine weitere Hypothese bezüglich der TGA umfasst eine besondere, ängstliche Persönlichkeitsstruktur dieser Patienten und wurde von Inzitari und Kollegen erstmals diskutiert. [30]

Die Vielzahl der verschiedenen Publikationen zu diesem Erkrankungsbild und die neuesten bildgebenden und klinischen Studien unter anderem unserer Arbeitsgruppe führte zur Erstellung einer ausführlichen Synopsis bezüglich der neuesten Erkenntnisse zur Pathophysiologie der TGA. [31] In dieser Arbeit wurde insbesondere auf die bisherigen DWI-Studien, Persönlichkeitsmerkmale von TGA-Patienten und die Ergebnisse der dynamischen Duplexsonographie eingegangen. Auf dieser Grundlage formulierten wir ein modernes pathophysiologisches Modell der TGA.

Zusammenfassend konnten wir mit Hilfe verschiedener moderner diagnostischer Verfahren und Kombination derselben wichtige Erkenntnisse

sowohl in der Pathophysiologie als auch in der Prognoseabschätzung verschiedener neurologischer Erkrankungen insbesondere der zerebralen Ischämie und der TGA gewinnen.

2. Ergebnisse

2.1. Evaluation neuer Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

2.1.1 Assoziation zwischen CRP und der IMT der A. carotis communis (ACC) [8]; Anlage 1

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter CRP-Wert - eine sensitiver Marker eines inflammatorischen Prozesses - mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos einhergeht. [1,6,32] Zhang und Mitarbeiter [33] beschrieben erstmals eine Assoziation zwischen der IMT der Koronargefäße und dem Grad der CRP-Immunreaktivität. Mit Hilfe der hochauflösenden *morphologischen Duplexsonographie* ist es möglich, die IMT der ACC nicht-invasiv und reproduzierbar zu bestimmen. Die IMT stellt dabei einen Marker subklinischer Atherosklerose dar. [34,35] Darüber hinaus zeigte O`Leary in einer großen randomisierten Multizenterstudie, dass die IMT einen hervorragenden Prädiktor für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. [7]

Ziel unserer Studie war die Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP und IMT an einem konsekutiven Patientenkollektiv unserer Neurologischen Klinik.

In diese Untersuchung wurden insgesamt 456 Patienten (214 Männer) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 64,1 Jahre (95% Konfidenzintervall (KI): 62,7; 65,5 Jahre). 210 Patienten befanden sich aufgrund eines akuten zerebral-ischämischen Ereignisses in stationärer Behandlung. Neben dem initialen CRP-Wert (<12 Stunden nach stationärer Aufnahme), wurden Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, HbA1c und Triglyzeride im Serum

bestimmt. Zusätzlich analysierten wir weitere vaskuläre Risikofaktoren wie: Body-mass-Index (BMI), Nikotinabusus (Packyears, PJ), Diabetes mellitus (DM), koronare Herzerkrankung (KHK), Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonus und Anamnese für zerebrale Ischämien. Mittels hochauflösender Duplexsonographie wurde die IMT beider ACC bestimmt. Anhand des CRP-Werts unterteilten wir die Patienten in zwei Subgruppen (CRP <0.5 mg/dl und >0.5 mg/dl; Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten und Risikofaktoren der untersuchten Patienten in Abhängigkeit des CRP-Werts.

Table 1. Demographic data, cardiovascular risk factors and baseline laboratory parameters of the patients with (CRP \geq 0.5 mg/dl) and without (CRP < 0.5 mg/dl) increased CRP concentration

	CRP < 0.5 mg/dl	CRP \geq 0.5 mg/dl	p values
Patients	262	149	
Age, years	63 (61–64)	67 (65–69)	0.001
Sex (male/female)	129/133	86/63	NS
Hypertension	141 (54%)	110 (74%)	<0.0001
Ischemic stroke	131 (50%)	101 (68%)	<0.0001
IHD	51 (20%)	45 (30%)	0.013
Hypercholesterolemia	119 (45%)	84 (56%)	0.033
Plaques	125 (48%)	95 (64%)	0.002
<i>Carotid artery stenosis</i>			
None	222 (85%)	122 (82%)	NS
Moderate	24 (9%)	15 (11%)	NS
Severe	16 (6%)	12 (8%)	NS
Pack-years of smoking	10.7 (8.3–13.0)	16.1 (12.0–20.2)	0.024
HbA1c, %	5.4 (5.4–5.6)	6.0 (5.3–6.7)	NS
Cholesterol, mmol/l	6.06 (5.9–6.24)	5.88 (5.64–6.08)	NS
HDL, mmol/l	1.43 (1.35–1.51)	1.25 (1.17–1.33)	0.001
Triglyceride, mmol/l	1.71 (1.53–1.89)	1.8 (1.60–2.05)	NS
LDL, mmol/l	3.9 (3.78–4.08)	3.87 (3.67–4.11)	NS
BMI	24.1 (23.4–24.7)	25.5 (24.7–26.4)	0.004
IMT, mm	0.92 (0.89–0.94)	1.05 (1.02–1.09)	<0.0001
Adjusted IMT ¹ , mm	0.92 (0.92–0.93)	0.98 (0.97–0.99)	<0.0001

Values in parentheses represent 95% CIs, except where otherwise indicated. NS = Not significant.

¹ IMT adjusted for other possible risk factors (age, BMI, hypertension, hypercholesterolemia, pack-years of smoking, incidence of ischemic stroke, carotid plaques and IHD).

aus Winbeck et al., Cerebrovasc Dis; 2002: Anlage 1

Von den 456 untersuchten Patienten konnten 411 in die weitere Analyse eingeschlossen werden. Die Ausschlusskriterien waren akuter Infekt (n=32) und fehlende CRP-Werte innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme (n=14). Der mittlere CRP-Wert betrug 0,69 mg/dl (95% KI: 0,64; 0,73). Innerhalb verschiedener Zeitintervalle (0-3h, 3-6h und 6-12h) konnte kein signifikanter

Unterschied zwischen den CRP-Werten nachgewiesen werden. Die IMT war bei Patienten mit erhöhtem CRP-Wert signifikant größer als bei Patienten mit normalem CRP (0,92 mm versus 1,05 mm; $p < 0,0001$; Tabelle 1). Auch nach Korrektur der IMT für verschiedene Risikofaktoren blieb diese Assoziation bestehen.

Mit Hilfe einer multivariaten linearen Regressionsanalyse konnten sechs unabhängige Faktoren ermittelt werden, die mit der IMT assoziiert sind (Tabelle 2).

Tabelle 2: Multivariate lineare Regressionsanalyse verschiedener Faktoren, die mit der IMT assoziiert sind.

	Coefficient	Standardized partial regression coefficient	p value
Age	0.006 (0.004–0.008)	0.383	<0.0001
Pack-years of smoking	0.002 (0.0019–0.002)	0.188	<0.0001
Cerebral ischemic events	0.027 (0.007–0.047)	0.117	<0.05
BMI	0.008 (0.002–0.014)	0.108	<0.05
Diabetes mellitus	0.024 (–0.005–0.053)	0.077	<0.05
Log CRP	0.042 (–0.001–0.085)	0.084	<0.05
Multiple R ²		0.28	<0.0001

Values in parentheses represent the 95% CIs. The coefficient gives estimates for how much the dependent variable (IMT) will change if the respective variable is increased by 1 and the other variables were held constant. The standardized partial regression coefficient gives the coefficients that would be obtained if all variables were standardized. If there were just one predictor, then this parameter would be its correlation with the dependent variable.

aus Winbeck et al., *Cerebrovasc Dis*; 2002: Anlage 1

Es zeigte sich eine ansteigende Häufigkeit eines erhöhten CRP in Abhängigkeit der IMT-Quartile (Abbildung 1).

In einem weiteren Schritt wurden Unterschiede in den Subgruppen von Patienten mit akutem zerebralen Ereignis und anderen neurologischen Erkrankungen untersucht. Wie zu erwarten war, wies das Patientenkollektiv mit einem akutem zerebralen Ereignis (TIA oder Hirninfarkt) ein deutlich erhöhtes vaskuläres Risikoprofil auf. Auffällig waren, neben einer signifikant breiteren IMT auch erhöhte CRP-Werte in dieser Gruppe (Tabelle 3).

Interessanterweise konnte in beiden Subgruppen mit erhöhtem CRP-Wert (>0,5mg/dl) eine verdickte IMT nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Klinische Daten und vaskuläre Risikofaktoren der Patienten mit und ohne zerebrovaskulärem Ereignis.

Table 3. Demographic data, cardiovascular risk factors and baseline laboratory parameters of the patients with and without acute or former cerebral ischemic events (including transient ischemic attack and ischemic stroke)

	Ischemic event		p values
	yes	no	
Patients	210	201	
Age, years	65 (63–67)	59 (57–62)	<0.0001
Sex (male/female)	116/94	106/95	NS
Hypertension	157 (75%)	72 (36%)	<0.0001
IHD	71 (34%)	10 (5%)	<0.0001
Hypercholesterolemia	94 (48%)	55 (27%)	<0.0001
Plaques	118 (56%)	64 (32%)	<0.0001
<i>Carotid artery stenosis</i>			
None	166 (79%)	195 (97%)	<0.0001
Moderate	27 (13%)	3 (1%)	<0.0001
Severe	17 (8%)	3 (1%)	0.002
Pack-years of smoking	19.5 (16.0–22.9)	8.1 (5.9–10.2)	<0.0001
HbA1c, %	5.8 (5.7–5.9)	5.4 (5.4–5.5)	<0.0001
Cholesterol, mmol/l	6.01 (5.80–6.23)	5.98 (5.77–6.16)	NS
HDL, mmol/l	1.33 (1.27–1.40)	1.43 (1.33–1.53)	NS
Triglyceride, mmol/l	1.82 (1.65–2.07)	1.63 (1.53–1.74)	NS
LDL, mmol/l	3.64 (3.48–3.82)	4.06 (3.74–4.37)	NS
CRP, mg/dl	0.64 (0.59–0.69)	0.52 (0.50–0.54)	<0.0001
Log CRP, mg/dl	–0.61 (–0.58 to –0.65)	–0.697 (–0.67 to –0.71)	0.002
BMI	24.1 (23.3–24.9)	23.6 (22.8–24.4)	NS
IMT, mm	0.98 (0.95–1.02)	0.87 (0.84–0.89)	<0.0001
Adjusted IMT ¹ , mm	0.97 (0.96–0.98)	0.89 (0.88–0.89)	<0.0001

Values in parentheses represent 95% CIs, except where otherwise indicated. NS = Not significant.

¹ IMT adjusted for other possible risk factors (age, BMI, hypertension, hypercholesterolemia, pack-years of smoking, incidence of carotid plaques and IHD).

aus Winbeck et al., *Cerebrovasc Dis*; 2002: Anlage 1

Zwischen Patienten mit und ohne zerebrovaskulärem Ereignis und erhöhtem CRP-Wert fand sich kein signifikanter Unterschied in der IMT (Abbildung 2).

Abbildung 1:

Prävalenz eines erhöhten CRP-Werts in Abhängigkeit von der IMT, unterteilt in Quartile. Adjustiert für Alter, BMI, PJ, Inzidenz eines Hypertonus, KHK und Hypercholesterinämie

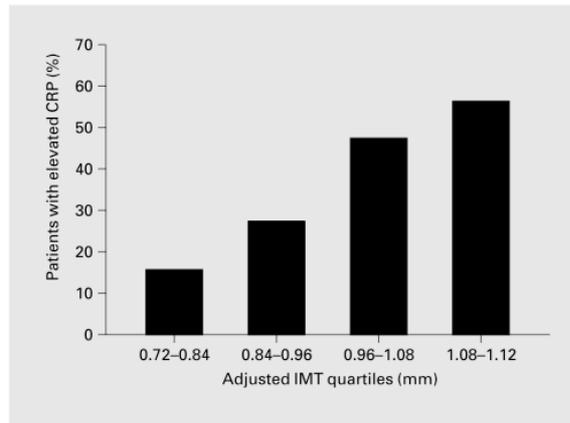


Fig. 2. Prevalence of elevated CRP levels within increasing IMT quartiles (adjusted for age, BMI, pack-years of smoking, incidence of hypertension, IHD, stroke and hypercholesterolemia).

aus Winbeck et al., *Cerebrovasc Dis*; 2002: Anlage 1

Abbildung 2:

Zusammenhang zwischen adjustierter IMT und CRP bei Patienten mit und ohne Schlaganfall unterteilt in Patienten mit erhöhtem (>0.5 mg/dl) und normalem CRP-Wert

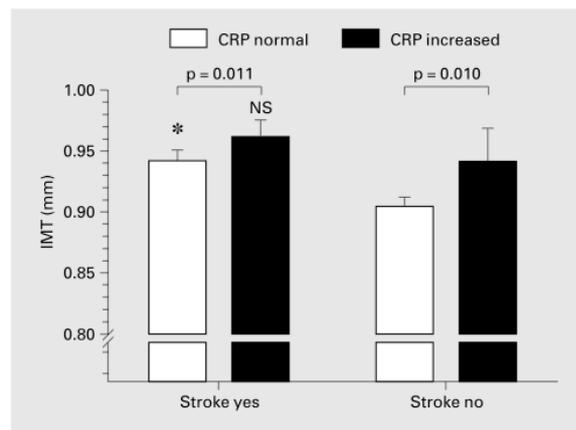


Fig. 1. Relationship between IMT (adjusted for age, hypertension, hypercholesterolemia and IHD) and CRP in patients with and without cerebrovascular ischemic events. NS = Not significant compared to patients with increased CRP levels and no history of cerebrovascular ischemic events. * $p < 0.001$ compared to patients with normal CRP levels and no history of cerebrovascular ischemic events.

aus Winbeck et al., *Cerebrovasc Dis*; 2002: Anlage 1

In dieser Studie konnten wir erstmals nachweisen, dass erhöhte CRP-Werte innerhalb von 12 Stunden nach stationärer Aufnahme bei Patienten mit und ohne akutem zerebrovaskulärem Ereignis mit einer IMT-Verbreiterung assoziiert sind. Dieses Ergebnis blieb auch nach einer multivariaten linearen Regressionsanalyse bestehen. Als mögliche Fehlerquellen dieser Studien sind die Auswahl des Patientenkollektivs und die „unverblindete“ Auswertung der IMT zu nennen.

Das CRP ist ein unabhängiger Risikofaktor für frühe atherosklerotische Veränderungen bei Patienten mit und ohne zerebrovaskulärem Ereignis. Das Ergebnis unterstützt dabei die Bedeutung der chronischen Inflammation für die Pathogenese der Atherosklerose.

2.1.2. Einfluss einer antibiotischen Behandlung auf die IMT-Progression bei Nachweis von *Chlamydia pneumoniae* im Langzeitverlauf

Aufgrund epidemiologischer Studien wurde ein Zusammenhang zwischen bakterieller Infektion und der Pathogenese von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen diskutiert. [9,36] Hierbei wurde *Chlamydia pneumoniae* (Cp) als ein ursächliches Pathogen angenommen und in verschiedenen Studien beschrieben. [10,11] Zum Nachweis früher atherosklerotischer Veränderungen kamen erneut die *hochauflösende Duplexsonographie* und die Bestimmung der IMT der ACC zum Einsatz [12], **Anlage 2.**

Von 312 zwischen 1995 und 1998 untersuchten Patienten älter als 55 Jahre mit akutem zerebral-ischämischem Ereignis wurden 290 Patienten eingeschlossen (TIA n=78 und ischämischer Schlaganfall n=212). Die Ausschlusskriterien waren der Nachweis eines akuten Cp-Infektes (n=6), Carotisendarterektomie (CEA) (n=8) oder fehlende Verlaufsdaten (n=16). 18 Patienten starben im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Als Endpunkte der Studie wurden definiert: Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, zerebrale Ischämie

und TIA. Zusätzlich wurden alle wesentlichen vaskulären Risikofaktoren evaluiert.

Insgesamt waren 125 Patienten Cp positiv (46%), wobei etwa je die Hälfte eine Seropositivität für IgA oder IgG zeigten. Die kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Gruppen (Cp negativ und Cp positiv) unterschieden sich nicht signifikant. Allerdings wiesen Cp positive Patienten häufiger eine ischämische Herzerkrankung und signifikant höhere initiale CRP- und IMT-Werte auf (Tabelle 4).

Eine signifikante Veränderung der CRP-Werte im Verlauf konnte weder bei Cp positiven noch bei Cp negativen Patienten nachgewiesen werden. Allerdings waren die CRP-Werte bei Cp positiven Patienten auch nach 3 Jahren signifikant höher als bei seronegativen Patienten. Weiterhin fand sich bei den seropositiven Patienten eine signifikant stärkere IMT-Progression im Beobachtungszeitraum. Auch nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren blieb dieser Unterschied bestehen (Tabelle 4).

Zusätzlich konnten wir eine Assoziation zwischen der Höhe des CRP-Wertes und der IMT-Progression nachweisen. So zeigten die Cp positiven Patienten mit den höchsten CRP-Werten die stärkste IMT-Progression. Ein signifikanter Unterschied in der IMT-Progression zwischen Cp positiven Patienten mit normalem CRP und Cp negativen Patienten mit erhöhten CRP-Werten ließ sich nicht nachweisen (Abbildung 3).

In einer multivariaten Regressionsanalyse konnten neben der Seropositivität für Cp, der CRP-Wert, der systolische Blutdruck, das Alter, die Anzahl der PJ und das Vorliegen eines DM als unabhängige Prädiktoren für die IMT-Progression identifiziert werden.

Während des Beobachtungszeitraums erlitten 36 Patienten ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte - auch nach Korrektur verschiedener weiterer Risikofaktoren - einen signifikant höheren Anteil an vaskulären Ereignissen in der Cp positiven Gruppe. Das relative Risiko einen Endpunkt zu erleiden war in der seropositiven Gruppe mit erhöhten CRP mit einer Odds Ratio von 4.59 (95% KI: 2.05; 11.7) am höchsten.

Tabelle 4: Demographische Daten und Risikofaktoren der untersuchten Patienten in Abhängigkeit des Cp Status (n=272)

TABLE 1. Essential Data of the Patients With Cp IgG Seronegativity Versus Patients With Cp IgG Seropositivity Who Could Be Followed Up for 3 Years (n=272)

	Cp seronegative (n=147)	Cp seropositive (n=125)	P
Age, y	64 [62, 66]	65 [63, 68]	NS
Sex, male/female	81/64	71/54	NS
Body mass index	23.6 [22.9, 24.6]	23.8 [23.1, 24.5]	NS
Smoking, n (%)			
Current	44 (29.9)	45 (36.0)	<0.05
Former	30 (20.4)	30 (24)	NS
Never	73 (49.7)	50 (40)	<0.05
Pack-years of smoking	11.4 [8.6, 14.2]	17.9 [14.5, 21.3]	<0.05
Diabetes mellitus, n (%)	22 (15)	19 (15.2)	NS
Ischemic heart disease, n (%)	30 (20.4)	40 (32)	<0.01
History of hypertension, n (%)	85 (57.8)	70 (56)	NS
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	139 [137, 141]	141 [139, 144]	NS
Diastolic	87 [84, 90]	88 [84, 92]	NS
Arterial hypertension,* n (%)	53 (36.1)	44 (35.2)	NS
Isolated systolic hypertension,† n (%)	26 (17.7)	25 (20)	NS
Cholesterol, mg/dL	246 [237, 256]	248 [239, 258]	NS
Triglyceride, mg/dL	168 [151, 186]	174 [139, 205]	NS
CRP, mg/dL	0.61 [0.56, 0.66]	0.71 [0.68, 0.74]	<0.01
Carotid artery stenosis, n (%)			
None	119 (81)	95 (76)	NS
Moderate	18 (12.2)	14 (11.2)	NS
Severe	10 (6.8)	16 (12.8)	<0.05
Plaques: 1%–29% reduction, no. of patients (%)	78 (53.1)	81 (64.8)	<0.01
Initial IMT	1.14 [1.11, 1.18]	0.96 [0.95, 0.99]	<0.05
IMT progression, mm/y	0.08 [0.06, 0.10]	0.14 [0.12, 0.16]	<0.005
Adjusted IMT progression, mm/y‡	0.07 [0.05, 0.09]	0.12 [0.11, 0.14]	<0.005

Numbers in brackets indicate 95% CI.

*Diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg (mean value from 3 to 5 measurements 4 to 6 days after admission).

†Systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and diastolic blood pressure < 90 mm Hg.

‡IMT progression adjusted for the other possible risk factors (age, pack-years of smoking, systolic and diastolic blood pressure, prevalent IHD, cholesterol, triglycerides, CRP).

Abbildung 3:

Progression der alters-adjustierten IMT (Mittelwert und 95% KI) in Abhängigkeit des Cp-Status (Cp positiv versus negativ) und dem CRP (CRP <0,5mg/dl versus CRP >0,5mg/dl). **p<0,001.

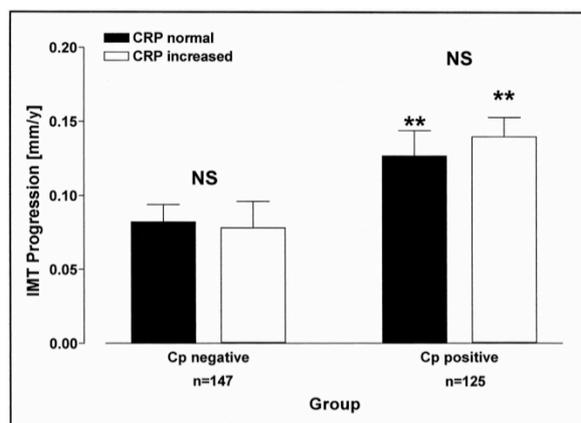


Figure 1. Progression of age-adjusted IMT (mean and 95% CI) according to CP status (Cp-positive vs Cp-negative) and CRP (CRP<0.5 mg/dL vs CRP≥0.5 mg/dL). **P<0.001.

aus: Sander et al., Circulation; 2001: Anlage 2

In dieser prospektiven Studie konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen der Progression früher atherosklerotischer Veränderungen, dem Auftreten neuer vaskulärer Ereignisse und der Seropositivität für Cp nachweisen. Diese Studie belegt die Bedeutung einer chronischen Entzündung auf die Pathogenese der Atherosklerose.

Basierend auf dieser Untersuchung führten wir eine doppel-blinde, plazebokontrollierte randomisierte Studie durch, welche die Frage klären sollte, ob eine antibiotische Therapie Einfluss auf die IMT-Progression hat. [13], Anlage 3

Die Studie wurde im Anschluss an die 3-jährige Verlaufsbeobachtung des oben beschriebenen Patientenkollektivs durchgeführt. Hierfür wurde das Patientenkollektiv weitere 2 Jahre beobachtet. Der komplette Verlauf war in 263 Patienten zu erheben. Als primärer Endpunkt wurde definiert: Verminderung der IMT-Progression im Vergleich zur Ausgangsprogression. Die sekundären Endpunkte waren kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Die Patienten wurden in gleichen Teilen in einen Behandlungsarm (150mg

Roxytromycin 2x tgl. oder Plazebo) für 30 Tage randomisiert. Insgesamt erhielten 62 Cp positive und 74 Cp negative Patienten die antibiotische Therapie. Nach zwei Jahren wiesen Cp positive Patienten in der Roxytromycin-Gruppe eine signifikant geringere IMT-Progression auf, als Cp positive Patienten ohne Behandlung (0,07 mm/Jahr [95 % KI: 0,045; 0,095] versus 0,11 mm/Jahr, [95% KI: 0,088; 0,132]; $p < 0,01$). Im Gegensatz dazu wies die Plazebogruppe keine Veränderung der IMT-Progression auf. Eine Reduktion der IMT-Progression in der Cp negativen Gruppe mit und ohne antibiotischer Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden (Abbildung 4). Weiterhin beeinflusste die antibiotische Behandlung den Cp-Antikörperstatus nicht. Der CRP-Wert bei Cp positiven Patienten nahm unter Therapie ab, wohingegen er in der Plazebogruppe konstant blieb. Während der zwei-jährigen Beobachtung erlitten 21 Patienten einen sekundären Endpunkt. Hierbei war festzustellen, dass die Cp positiven Patienten signifikant häufiger vaskuläre Ereignisse hatten und sich die antibiotische Behandlung dabei nicht positiv auswirkte.

Abbildung 4:

IMT-Progression (adjustiert für verschiedene Risikofaktoren) bei Patienten mit und ohne antibiotische Therapie und in Abhängigkeit des Cp-Befundes.

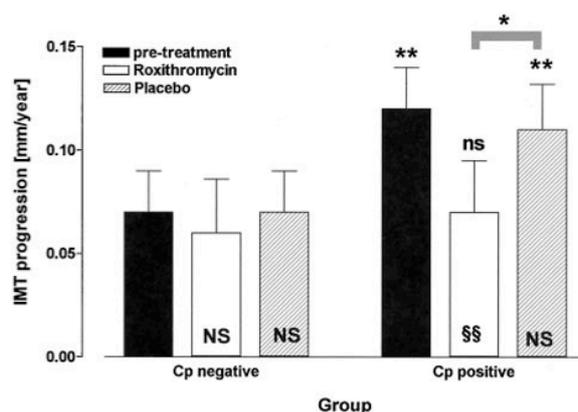


Figure 2. Progression of IMT (adjusted for CRP, age, pack-years of smoking, and systolic and diastolic blood pressure, prevalent IHD, cholesterol, mean, and 95% CI) according to Cp status (Cp positive vs Cp negative) in the patients with antibiotic treatment and placebo compared with the pretreatment values. NS indicates not significant compared with pretreatment value; §§ $P < 0.01$ compared with the pretreatment value; ns, not significant compared with the corresponding Cp negative group. ** $P < 0.005$ compared with the corresponding Cp-negative group. * $P < 0.01$.

aus: Sander et al., *Circulation*; 2002: Anlage 3

Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie erstmals nachweisen, dass es unter antibiotischer Therapie bei Cp positiven Patienten zu eine Verminderung der IMT-Progression kommt. Bezogen auf die klinischen Endpunkte war die antibiotische Behandlung jedoch ohne Erfolg. Aufgrund der geringen Anzahl an Endpunkten und der kurzen Verlaufsbeobachtung müssen diese Daten jedoch vorsichtig interpretiert werden.

In der folgenden Analyse untersuchten wir die Vierjahres-Verlaufsdaten der IMT-Progression in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung. [14], **Anlage 4**

Es zeigte sich, dass in dem Patientenkollektiv die IMT-Progression nach 3 Jahren erneut anstieg und nach vier Jahren wieder mit der Plazebogruppe vergleichbar war. In der Cp negativen Gruppe fanden sich in dem Beobachtungszeitraum keine Unterschiede in Verum- und Plazebogruppe (Abbildung 5). Ebenso verhielt es sich mit den CRP-Werten in dem mit Roxithromycin behandelten Kollektiv. Nach vier Jahren war auch bezüglich dieses Parameters kein Unterschied in beiden Gruppen mehr nachweisbar. In der Cp negativen Gruppe konnte kein Unterschied in CRP-Werten in der Verum- und Plazebogruppe nachgewiesen werden (Abbildung 6).

Cp positive Patienten wiesen häufiger tödliche und nicht tödliche vaskuläre Ereignisse auf. Durch die antibiotische Behandlung ließen sich diese zu keiner Zeit innerhalb dieser vier Jahre reduzieren.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Untersuchung zeigen, dass durch eine antibiotischen Behandlung Cp positiver Patienten die IMT-Progression reduziert wurde. Dieser Effekt war jedoch nur temporär und bereits nach vier Jahren Verlaufsbeobachtung nicht mehr nachweisbar. Auf vaskuläre Ereignisse hatte die Behandlung Cp positiver Patienten keinen positiven Effekt.

Abbildung 5:

Effekt der antibiotischen Behandlung auf die IMT-Progression (adjustiert für CRP, Alter, PJ, DM, Blutdruck, KHK und Cholesterin) bei Cp positiven und negativen Patienten in Abhängigkeit der antibiotischen Behandlung nach 4 Jahren Verlaufsbeobachtung.

§§ $p < 0,01$ (im Vergleich zum Ausgangswert); ** $p < 0,01$ (im Vergleich zur Placebogruppe)

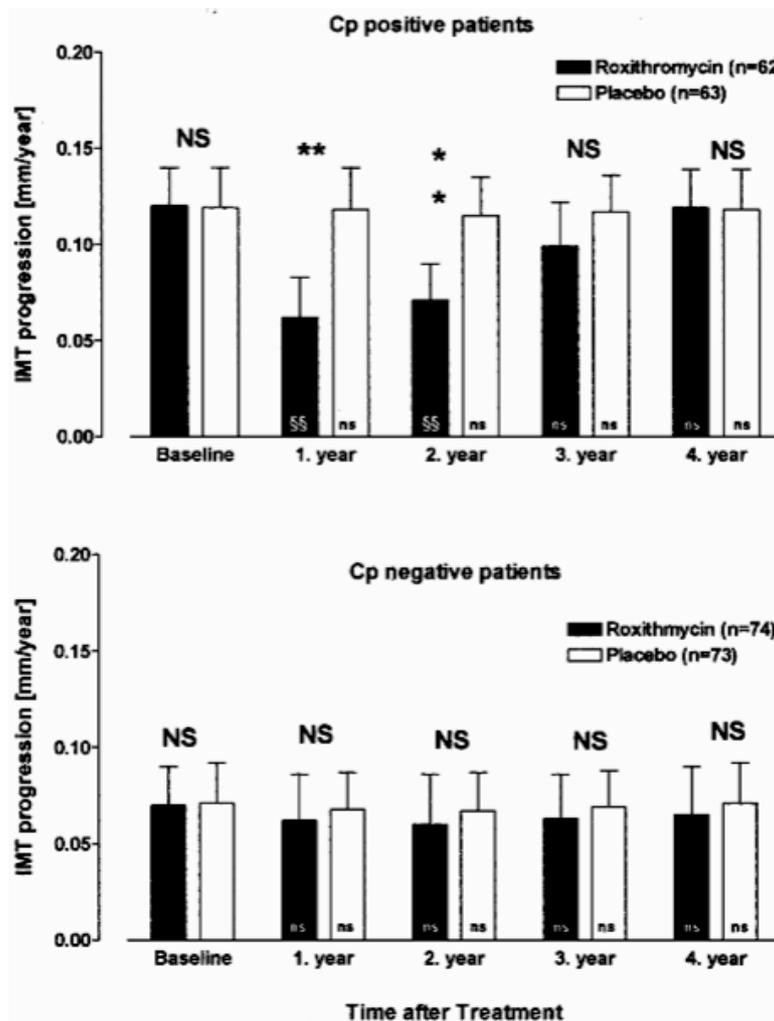


Figure 1. Effect of treatment on IMT progression (adjusted for CRP, age, pack-years of smoking, diabetes, systolic and diastolic blood pressure, prevalent IHD, and cholesterol; mean and 95% CI) in Cp-positive (IgG $\geq 1:64$ or IgA $\geq 1:16$; top) and Cp-negative (IgG $\leq 1:32$ or IgA $\leq 1:8$; bottom) patients compared with placebo during 4 years of follow-up. §§ $P < 0.01$ compared with the corresponding baseline value. ** $P < 0.01$ compared with the corresponding placebo treated group. Baseline IMT progression is calculated as the average IMT change per year during the 3 years before initiation of antibiotic therapy.

aus Sander et al., Circulation; 2004: Anlage 4

Abbildung 6:

Effekt der antibiotischen Behandlung auf die CRP-Werte bei Cp positiven und Cp negativen Patienten in Abhängigkeit der antibiotischen Behandlung nach 4 jähriger Verlaufsbeobachtung.

§§ $p < 0,01$ § $p < 0,05$ (im Vergleich zum Ausgangswert); ** $p < 0,01$ und * $p < 0,05$ (im Vergleich zur Placebogruppe)

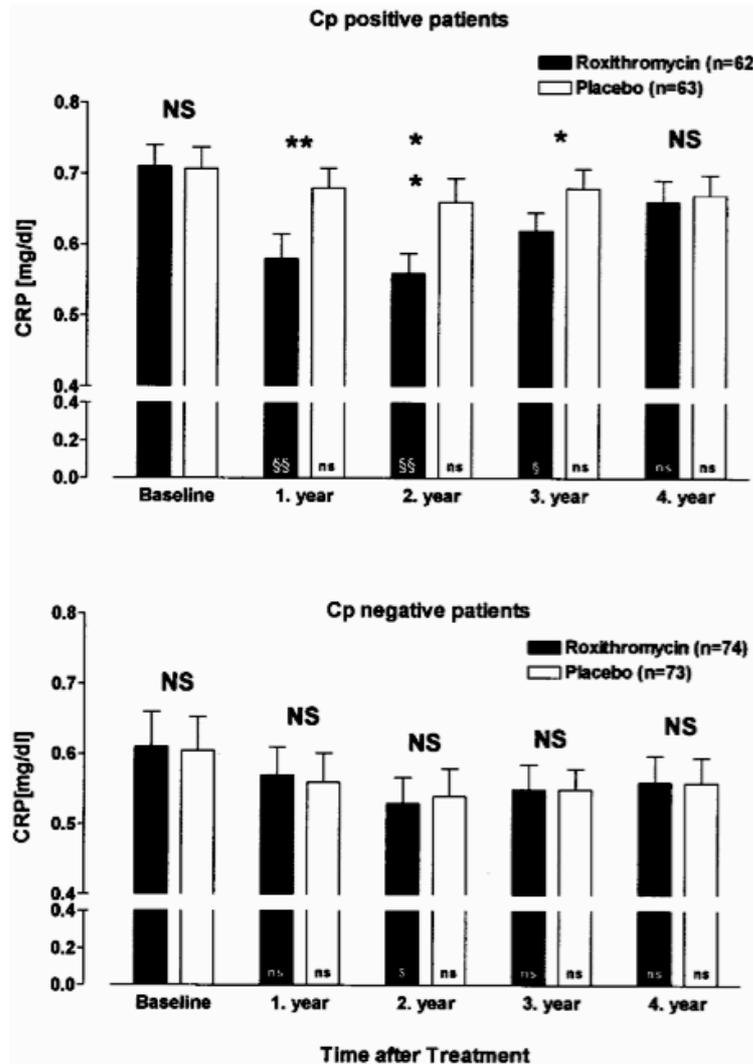


Figure 2. Effect of treatment on CRP levels (mean and 95% CI) in Cp-positive (IgG $\geq 1:64$ or IgA $\geq 1:16$; top) and Cp-negative (IgG $\leq 1:32$ or IgA $\leq 1:8$; bottom) patients compared with placebo during 4 years of follow-up. §§ $P < 0.01$; § $P < 0.05$ compared with the corresponding baseline value. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$ compared with the corresponding placebo-treated group. Baseline CRP is calculated as the average CRP during the 3 years before initiation of antibiotic therapy.

aus Sander et al., *Circulation*; 2004: Anlage 4

2.1.3. Serielle Bestimmung des CRP bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall [15]; Anlage 5

Hintergrund dieser Untersuchung waren Berichte über erhöhte CRP-Werte als prognostisch ungünstigen Marker für das Auftreten von ischämischem Schlaganfall und TIA. [37-40] Zusätzlich konnten Muir und Mitarbeiter nachweisen, dass das CRP, bestimmt 72 Stunden nach ischämischem Schlaganfall, eine prognostische Aussagekraft bezüglich des Outcomes und erneuter ischämischer Ereignisse besitzt. [41] Di Napoli belegte ebenfalls die prognostische Bedeutung einer einmaligen CRP-Bestimmung. [42,43] Patienten mit erhöhten Werten hatten dabei signifikant häufiger einen schlechten Verlauf nach Schlaganfall und wiesen häufiger Reinfarkte auf.

Ziel dieser Studie war die Analyse des CRP-Verlaufs nach akutem ischämischem Schlaganfall und die Klärung der Fragestellung, welcher CRP-Wert die höchste prognostische Bedeutung besitzt.

Von insgesamt 176 konsekutiven Schlaganfallpatienten, welche innerhalb von 12 Stunden auf unsere Schlaganfallstation aufgenommen wurden, konnten 127 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine intravenöse Lysetherapie erhielten oder Hinweise auf einen akuten oder kürzlich stattgehabten Infekt hatten. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Operation oder ein Trauma bis zu einem Monat vor dem Einschlussereignis. Alle Patienten erhielten eine intensive Evaluation möglicher Infekte und eine ausführliche Abklärung der vaskulären Risikofaktoren. Die CRP-Messungen erfolgten bei Aufnahme (CRP 1), 24 (CRP 2) und 48 (CRP 3) Stunden nach der initialen CRP-Messung. 125 Patienten erhielten eine kranielle Kernspintomographie mit diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI). In 43 Patienten konnte die DWI innerhalb von 12 Stunden nach Ereignis durchgeführt werden.

Die primäre Endpunkt der Studie war die funktionelle Unabhängigkeit, definiert als ein Barthel-Index >85 oder ein modifiziertes Rankin <3. Weitere Endpunkte der Studie waren vaskulärer und nicht vaskulärer Tod, sowie andere vaskuläre

Ereignisse wie TIA, erneuter Schlaganfall, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris.

Von den 127 untersuchten Patienten waren 74 männlich. Der Altersmittelwert betrug in dem Gesamtkollektiv 65 Jahre (95% KI: 63; 68 Jahre). Die erste CRP-Messung erfolgte ca. 5 Stunden nach dem Ereignis. Der mittlere initiale CRP-Wert betrug 0,86 mg/dl (95% KI: 0,69; 1,02). Die CRP-Werte wiesen im Verlauf eine signifikante Zunahme auf (Tabelle 5).

Tabelle 5: Mittlere CRP- Werte und Zeit zwischen Abnahme und Ereignis

TABLE 1. Mean CRP Values and Time Between Symptom Onset and CRP Measurements and Values

	Concentration, mg/dL	Time After Symptom Onset, h	Mean Time From First Measurement, h
CRP 1	0.86 (0.69 to 1.02)	5.0 (4.5 to 5.6)	...
CRP 2	1.22 (0.88 to 1.55)	19.6 (18.8 to 20.5)	14.6 (13.8 to 15.4)
CRP 3	1.75 (1.25 to 2.25)	43.1 (42.1 to 44.1)	37.9 (36.9 to 38.8)

Values in parentheses are 95% CIs. ANOVA showed an overall significant ($P=0.003$) difference between the 3 CRP values. Bonferroni post hoc testing revealed only a significant difference between CRP 1 and CRP 3 ($P<0.01$).

aus: *Winbeck et al., Stroke; 2002: Anlage 5*

Zur weiteren Analyse wurden die Patienten in Subgruppen mit einem CRP 2-Wert kleiner oder größer als 0,86 mg/dl unterteilt (Tabelle 6). Bis auf eine höhere Prävalenz von Fieber und ischämischer Herzerkrankung waren beide Gruppen vergleichbar. Patienten mit erhöhten CRP 2-Wert waren signifikant häufiger nach dem Schlaganfall abhängig von fremder Hilfe (Abbildung 7). In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse konnten die CRP 2 und 3 Werte sowie der initiale Barthel-Index als unabhängige Prädiktoren für das Outcome identifiziert werden. Auch nach Korrektur für verschiedene weitere Werte wie Barthel-Index bei Aufnahme, Alter, KHK, Hypercholesterinämie, DM und Hypertonus, blieben der CRP 2 und 3-Wert für das Outcome signifikant. Bei 43 Patienten konnte eine DWI-Bildgebung innerhalb von 12 Stunden nach Ereignis durchgeführt werden. Erwartungsgemäß zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem Infarkt volumen und dem Outcome der Patienten. Der CRP 3-Wert war umso höher, je größer der Infarkt war. Die Rate an

vaskulären Ereignissen und Todesfällen war in der Patientengruppe mit erhöhten CRP 2-Werten - auch nach Korrektur verschiedener Risikofaktoren - signifikant. Die CRP 1 und CRP 3-Werte waren nicht signifikant mit Endpunktereignissen korreliert.

Tabelle 6: Demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Laborwerte der Patienten in Abhängigkeit des CRP- Wertes.

TABLE 2. Demographic Data, Cardiovascular Risk Factors, and Baseline Laboratory Parameters of Patients With CRP 2 Values <0.86 or ≥0.86 mg/dL

	CRP 2 ≥0.86 mg/dL*	CRP 2 <0.86 mg/dL	P
No. of patients	58	69	
Age, y (95% CI)	66.2 (62.5 to 66.3)	64.9 (61.4 to 68.5)	NS
Sex, M/F	32/26	42/27	NS
Hypertension, No.	44 (76%)	44 (64%)	NS
IHD, No.	23 (40%)	12 (17%)	0.005
Hypercholesterolemia, No.	26 (45%)	28 (41%)	NS
Diabetes	20 (34%)	17 (25%)	NS
MRI deficit, mL (95% CI) (n=43)	36.0 (9.9 to 62.2)	21.9 (-0.9 to 44.6)	NS
Body mass index (95% CI)	26.0 (24.7 to 27.3)	26.1 (25.0 to 27.3)	NS
Pack-years of smoking (95% CI)	22.2 (14.1 to 30.4)	18.0 (13.2 to 22.9)	NS
Cholesterol, mmol/L (95% CI)	5.3 (4.9 to 5.7)	5.4 (5.1 to 5.7)	NS
Time until CRP measurement, h (95% CI)	18.9 (17.7 to 20.2)	20.2 (18.9 to 21.4)	NS
Treatment with antithrombotic drugs (aspirin or clopidogrel), No.	44 (76%)	55 (79%)	NS
Treatment with intravenous heparin, No.	14 (24%)	14 (21%)	NS
Incidence of fever within 96 h after stroke, No.	21 (36%)	6 (9%)	<0.001
Barthel Index, median (interquartile range)			
Admission	50 (10 to 83.8)	62.5 (25 to 95)	NS
Follow-up	80 (35 to 100)	92.5 (65 to 100)	0.02
Independent (Barthel Index≥85)	30 (52%)	47 (68%)	NS
End point event	15 (26%)	9 (13%)	0.066
Death	8 (14%)	2 (3%)	0.025

aus Winbeck et al., Stroke; 2002: Anlage 5

Abbildung 7:

Medianer Barthel-Index (25% und 75% Perzentile) bei Aufnahme und nach einem Jahr in Abhängigkeit vom CRP 2- Wert.

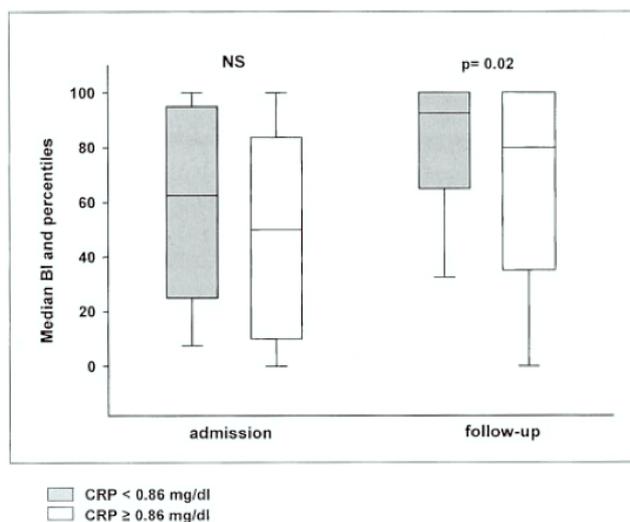


Figure 1. Median Barthel Index scores (25% and 75% percentiles) at admission and follow-up according to CRP 2 level (12 to 24 hours after admission).

aus Winbeck et al., Stroke; 2002: Anlage 5

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Der initiale CRP-Wert kurz nach dem Ereignis scheint sich als prädiktiver Wert für neue vaskuläre Ereignisse und den klinischen Outcome nicht zu eignen. Interessanterweise scheint der CRP-Wert gemessen zwischen 12 und 24 Stunden nach dem ischämischen Ereignis einen hohen prädiktiven Wert zu besitzen. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen verschiedener anderer Autoren. [41-43] Bezüglich der Parameter „Unabhängigkeit nach ischämischen Schlaganfall“ und der Infarktgröße wies der CRP 3-Wert den besten prädiktiven Wert auf. Die Ursache für einen Anstieg des CRP nach ischämischen Schlaganfall kann möglicherweise auf eine ischämieinduzierte Entzündungsreaktion zurückgeführt werden, welche umso größer ist, je größer das Infarktareal ist.

2.2. Neue pathophysiologische Aspekte der transienten globalen Amnesie

Als transiente globale Amnesie (TGA) wird ein plötzlich auftretender Gedächtnisverlust von bis zu 24 Stunden Dauer für kurz zurückliegende Ereignisse in Kombination mit einer anterograden Amnesie bezeichnet. Die Patienten sind in der Attacke nicht in der Lage, neue Gedächtnisinhalte zu speichern. Die Gedächtnisspanne ist auf 30-180 Sekunden reduziert. Dies führt dazu, dass die Patienten zwar zur Person orientiert, aber zeitlich und örtlich desorientiert sind. Parallel dazu ist auch der Zugriff auf alte Gedächtnisinhalte, insbesondere aus der jüngeren Vergangenheit (z.B. Reisen), reduziert. Eine Vigilanzminderung schließt eine TGA aus. Die Patienten wirken meistens ratlos und stellen immer wieder die gleichen Fragen, können jedoch komplexe Tätigkeiten wie Autofahren, Kartenspielen und Kochen ausführen. In der Attacke geben die Patienten oft unspezifische Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel an, weitere neurologische Defizite fehlen. [44] Die Inzidenz der TGA beträgt 5-10/100.000 Einwohner pro Jahr und betrifft Männer und Frauen in gleicher Häufigkeit. [45-47] Zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr treten 75% der Attacken auf, wogegen eine TGA vor dem 40. Lebensjahr eine Seltenheit ist. [44] Rezidive werden in bis zu 18% beschrieben. Bezüglich der Ätiologie dieses Erkrankungsbildes werden verschiedene Theorien diskutiert. Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich bei der TGA um ein Migräneäquivalent handelt. [48, 49] Außerdem werden zerebrale Anfälle [50,51], paradoxe Embolien durch ein persistierendes Foramen ovale [52] und eine TIA [53,54] als mögliche Ursache der TGA angesehen.

Lewis stellte kürzlich die Hypothese auf, dass die TGA durch eine venöse Stase bei insuffizienten Jugularvenenklappen gefolgt von einer konsekutiven venösen Ischämie in gedächtnisrelevanten Strukturen bedingt sein könnte. [28] Er begründet diese Annahme unter anderem damit, dass ein Valsalva-ähnliches Ereignis, wie Geschlechtsverkehr, Eintauchen in kaltes Wasser oder Zahnarztbesuch, den Symptomen in bis zu 60% voraus geht.

2.2.1. Prävalenz insuffizienter Venenklappen bei TGA-Patienten [29]; Anlage 6

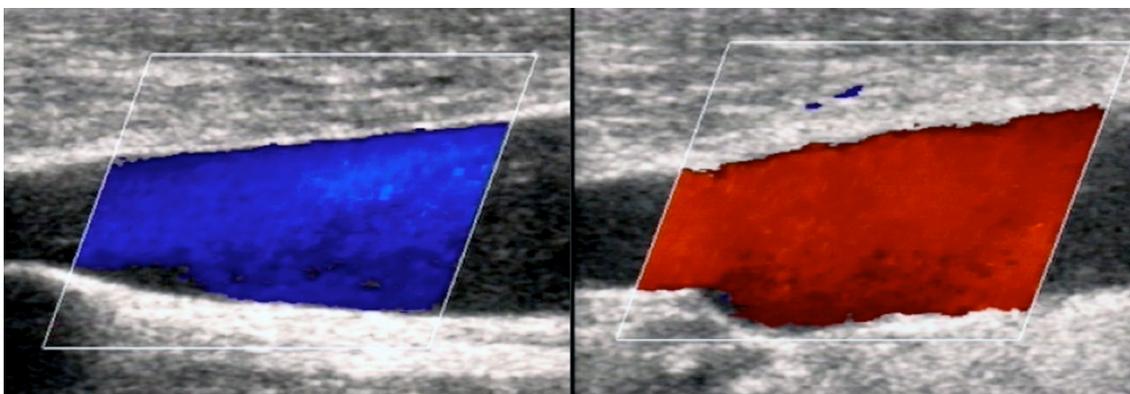
Bezugnehmend auf die von Lewis aufgestellte Hypothese, dass es bedingt durch insuffiziente Klappen der Vena jugularis bei TGA-Patienten während eines Valsalvamanövers zu einer Kongestion in gedächtnisrelevanten Strukturen kommt, untersuchten wir die Prävalenz von Klappeninsuffizienzen bei 21 TGA- Patienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsvergleichbaren Kontrollpersonen mit Hilfe der *dynamischen Duplexsonographie*. [29]

Für die duplexsonographische Untersuchung wurde zunächst ein longitudinales Schnittbild durch die Arteria carotis interna (ACI) eingestellt und anschließend die Vena jugularis interna aufgesucht. Das Farbfenster wurde anschließend in die Vena jugularis gelegt, so dass das distale Ende am Beginn der ACI zu liegen kam. Die Messung wurde bei jedem Patienten je zwei Mal in Ruhe, bei moderatem (40 mbar für 10s) und maximalem Valsalvamanöver (4s) wiederholt. Die Messungen wurden auf einem Videoband aufgezeichnet und „off-line“ mittels eines Bildverarbeitungsprogramms ausgewertet. Ein Beispiel für diese Messung gibt Abbildung 8.

Abbildung 8:

Links: Vena jugularis interna in Ruhe mit orthogradem Fluss (blau).

Rechts: Vena jugularis interna unter moderatem Valsalvamanöver mit Flussumkehr (rot).



Neben der Prävalenz einer retrograden Strömung unter den verschiedenen Bedingungen wurden die Fläche und die Intensität des retrograden Flusses in beiden Gruppen untersucht. Bezüglich klinischer Parameter zeigte sich kein Unterschied in der Kontroll- und TGA-Gruppe (Tabelle 7).

Tabelle 7: Demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Laborwerte der Patienten und Kontrollen.

	TGA	Controls	p
Number of participants	21	21	
Age (years)*	65 (61–68)	65 (61–68)	NS
Sex (men/women)	8/13	8/13	NS
Mean pack-years of smoking*	20 (17–23)	20 (18–22)	NS
Diabetes mellitus	4 (19%)	4 (19%)	NS
Ischaemic heart disease	3 (14%)	4 (19%)	NS
Mean blood pressure			
Systolic (mm Hg)*	135 (131–139)	133 (130–136)	0.41
Diastolic (mm Hg)*	83 (80–87)	81 (77–84)	0.43
Mean blood cholesterol (mmol/L)*	6.0 (5.5–6.4)	5.9 (2.5–6.3)	0.68
Mean blood triglyceride (mmol/L)*	1.6 (1.4–1.8)	1.6 (1.3–1.9)	0.89
History of migraine	7 (33%)	5 (24%)	0.74
Preceding Valsalva-like activities	10 (48%)
Coughing	2
Heavy lifting	3
Sexual intercourse	2
Defaecation	1
Acute pain	2

*95% CI, NS=not significant.

Comparison of TGA patients and controls

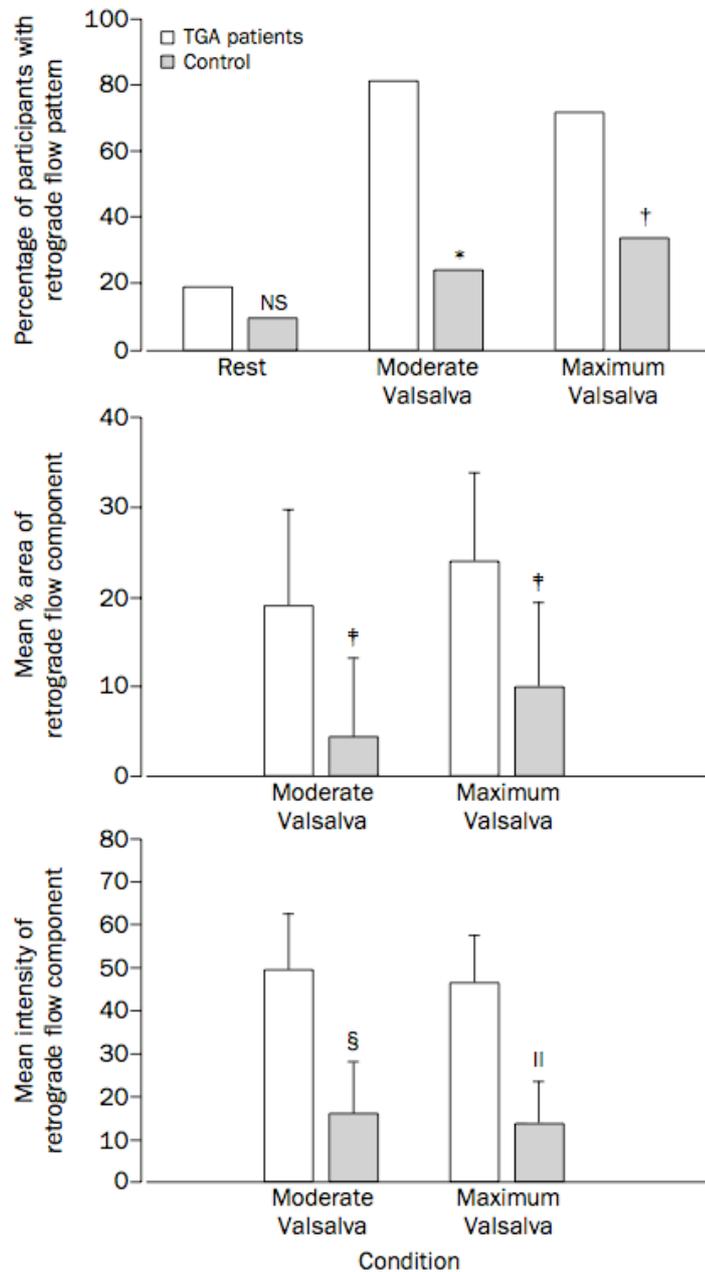
aus Sander et al., Lancet; 2000: Anlage 6

In Ruhe wiesen etwas mehr TGA-Patienten als Kontrollpersonen eine retrograde Durchströmung der Vena jugularis auf. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Im Gegensatz dazu zeigten bei moderatem, als auch bei maximalem Valsalvamanöver TGA-Patienten signifikant häufiger eine retrograde Flusskomponente als Kontrollpersonen. Bezüglich der Fläche der retrograden Flusskomponente als auch der Intensität des Farbumschlages fanden sich in beiden Gruppen ebenfalls signifikante Unterschiede (Abbildung 9).

Interessanterweise wiesen alle Patienten, welche über ein Valsalva-ähnliches Ereignis zu Beginn der TGA berichteten bei moderatem Valsalvamanöver in eine Flussumkehr auf.

Abbildung 9:

Vergleich der retrograden Flusskomponenten bei Patienten mit TGA und Kontrollen.



Comparison of retrograde flow pattern of the internal jugular vein in TGA patients and controls

0: minimum, 255: maximum intensity. Area of the retrograde flow component was calculated as: retrograde flow area \times 100 \div complete area of colour-coded window inside the vein and given as a percentage. Vertical lines=standard errors; NS=not significant; *p=0.0008; †p=0.002; ‡p=0.009; §p=0.0006; ||p=0.0005; Fisher's exact test and paired t test.

aus Sander et al., Lancet; 2000; Anlage 6

Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie erstmals belegen, dass TGA-Patienten in einem signifikant höheren Prozentsatz unter Valsalva eine Flussumkehr der Vena jugularis aufweisen. Dies spricht für einen höheren Anteil an Venenklappeninsuffizienzen in diesem Patientenkollektiv im Vergleich zu alters- und geschlechtsvergleichbaren Kontrollpersonen. Unsere Befunde unterstützen die Hypothese von Lewis einer venösen Kongestion in gedächtnisrelevanten Strukturen während eines Valsalvamanövers bei TGA-Patienten.

Unsere Ergebnisse wurden bisher von 3 weiteren unabhängigen Arbeitsgruppen bestätigt. [55-57] Insgesamt konnten bisher 174 Kontrollpersonen und 114 TGA-Patienten mittels dynamischer Duplexsonographie untersucht werden. Der Anteil an Venenklappeninsuffizienzen betrug 75% unter den TGA-Patienten und 37% in der Kontrollgruppe (Tabelle 8).

Tabelle 8: Venenklappeninsuffizienz bei TGA-Patienten im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv in den verschiedenen Studien.

	Sander et al. (Lancet 2000)	Maalikjy Akkawi et al. (Eur. Neuro 2003)	Nedelmann et al. (J Neurology, 2005)	Schreiber et al. (JNPP 2005)	Total
Anzahl der Patienten (TGA/control)	21/21	48/48	20/20	25/85	114/174
Altersmittelwert	65/65	63·6/ 62·4	61·6/ 61·5	61/62	62·8/ 62·7
Jugularveneninsuffizienz	17 (81%)/ 8 (38%)	35 (72·9%)/ 19 (39·5%)	17 (85%)/ 9 (45%)	17 (68%) 28 (33%)	86 (75%)/ 64 (37%)
Auslösefaktoren	10 (48%)	31 (65%)	8 (40%)	9 (36%)	58 (51%)

2.2.2. Vergleich von TIA und TGA mittels diffusionsgewichteter Bildgebung [27]; Anlage 7

Seit der Einführung der DWI in die klinische Routinediagnostik wurden verschiedene Fallberichte zu DWI-Läsionen bei TGA-Patienten beschrieben und die zerebral-ischämische Genese der TGA neu diskutiert, da auch bei Patienten mit TIA eine Inzidenz von DWI-Läsionen zwischen 21 und 67% beschrieben wurde. [58,59] Im Gegensatz zu den Befunden bei TIA-Patienten ist die Studienlage bei TGA-Patienten jedoch uneinheitlich. In einer ersten größeren Fallstudie konnten Strupp und Mitarbeiter bei TGA-Patienten passagere Signalveränderungen überwiegend im linken Temporallappen nachweisen. [25] Diese Studie blieb aufgrund der artefaktanfälligen DWI-Technik stets umstritten. Die flächigen DWI-Hyperintensitäten konnten von keiner anderen Arbeitsgruppe reproduziert werden. Unter Verwendung einer multiplanaren DWI-Technik konnten Gass und Mitarbeiter [24] als auch Huber und Kollegen [26] in einer Studie mit 8 bzw. 10 TGA-Patienten in der Akutphase keine DWI-Auffälligkeiten nachweisen. Verschiedene Fallberichte beschreiben kleinere Diffusionsstörungen überwiegend im Bereich des Hippocampus und des Temporallappens.[60-63]

Da keine der bisherigen Studien einen Vergleich von TIA- und TGA-Patienten in der Akutphase mittels DWI durchführten, analysierten wir in einer prospektiven Studie mögliche Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen. [27]

Insgesamt wurden 74 TIA-Patienten und 28 TGA-Patienten in die Studie eingeschlossen. Neben der Abklärung vaskulärer Risikofaktoren und verschiedener Laborparameter wurden die IMT der ACC und der Plaquescore der A. carotis (nach Nagai und Kollegen [64]) bestimmt. Einen Überblick über das Patientenkollektiv gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Demographische Daten und Risikofaktoren des untersuchten Patientenkollektives.

	TGA	TIA	P
No. of patients	28	74	
Age (years)	61.5 (57.5 to 65.5)	62.4 (58.5 to 66.3)	NS
Sex (male/female)	13/15	47/27	NS
Hypertension (n)	17 (61%)	52 (70%)	NS
Ischaemic heart disease (n)	1 (4%)	15 (20%)	0.06
Hypercholesterolaemia (n)	12 (43%)	25 (34%)	NS
Smoking (n)	5 (18%)	34 (46%)	0.01
Diabetes (n)	0 (0%)	15 (20%)	0.01
Atrial fibrillation (n)	2 (7%)	6 (8%)	NS
IMT (mm)	0.85 (0.77 to 0.92)	0.89 (0.83 to 0.98)	NS
Plaque score (mm)	3.6 (2.2 to 4.9)	6.5 (5.7 to 7.3)	0.001
Carotid atherosclerosis (n)	10 (36%)	46 (62%)	0.03
Time to DWI (hours)	21.7 (17.4 to 26.0)	16.7 (13.6 to 19.8)	NS
Duration of symptoms (hours)	6.1 (4.3 to 8.0)	6.2 (3.9 to 8.2)	NS
Lesion size (mm ²)	10.2 (5.2 to 15.1)	191 (36 to 266)	< 0.001
rAI _{b=1000}	1.20 (1.12 to 1.28)	1.18 (1.15 to 1.20)	NS
rAI _{ADC}	0.91 (0.86 to 0.97)	0.85 (0.83 to 0.88)	0.003

Values in parentheses are 95% confidence intervals unless otherwise indicated.

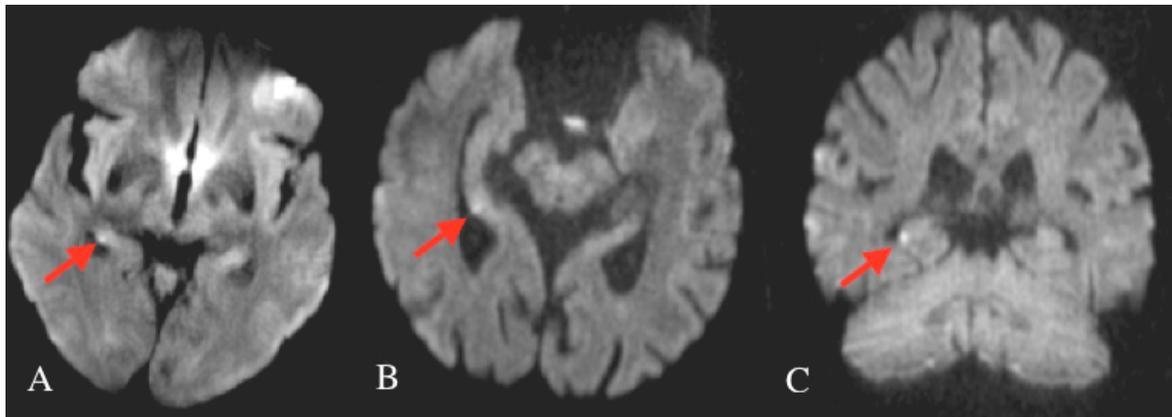
aus Winbeck et al., JNNP; 2004: Anlage 7

Bei TGA-Patienten wurden zusätzlich zu den üblichen kernspintomographischen Sequenzen (T1, T2 und DWI) zwei DWI-Sequenzen je parallel und senkrecht zum Hippocampus angefertigt. Die DWI-Parameter waren dabei im Einzelnen: 1.5 Telsa MRI (Magnetom Symphony, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). TR 4006 ms, TE 83 ms, 4-6 mm Schichtdicke, Gap 1,5 mm, 128 x 128 Matrix, „field of view“ (FOV) 220 x 220 mm, Pixelgröße 1,72 x 1,72 mm. Die Gradientenstärke betrug 30 mT/m. Die b-Werte waren 0, 500, 1000 s/mm². Eine DWI-Läsion musste in zwei Ebenen nachweisbar sein, um als positiv bewertet zu werden. Neben der visuellen Auswertung erfolgte die computergestützte Analyse der Läsionsgröße.

Die mittlere Zeit zwischen Beginn der Beschwerden und DWI betrug bei TGA-Patienten durchschnittlich 21,7 Stunden. Vier Patienten wurden in der Akutphase untersucht. 54% der Patienten gaben Valsalva-ähnliche Ereignisse zu Beginn der TGA an. 36% berichteten über außergewöhnlichen Stress vor dem Auftreten der Symptome. 10/28 TGA-Patienten zeigten Auffälligkeiten in der DWI-Sequenz. Eine typische Läsion ist in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10:

DWI-Läsion eines TGA-Patienten, 18 Stunden nach Symptombeginn. Die Läsion im Bereich des rechten Hippocampus ist sowohl in der axialen Schichtführung ohne spezielle Winkelung zum Hippocampus (A), als auch in den Sequenzen mit paralleler (B) und senkrechter Winkelung zum Hippocampus (C) darstellbar.



aus Sander K & Sander D, *Lancet Neurology*; 2005: Anlage 8

TGA-Patienten mit DWI-Läsion wiesen eine erhöhte Inzidenz vaskulärer Risikofaktoren, eine signifikant breitere IMT (1,03 mm [95% KI: 0,89; 1,16] versus 0,76 mm [95% KI: 0,70; 0,83]; $p=0,002$) und eine höhere Prävalenz an Plaques im Bereich der ACI (70% versus 17%; $p=0,01$) auf. Die Dauer der TGA und die Zeit bis zur Bildgebung waren in dieser Gruppe vergleichbar. In der TIA-Gruppe wiesen 21/74 (28%) der Patienten DWI-Auffälligkeiten auf. Im Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer der Beschwerden und dem Zeitintervall bis zur Bildgebung. Wie zu erwarten war, wiesen TIA-Patienten ein höheres vaskuläres Risikoprofil auf.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Studie zeigen, dass die Inzidenz von DWI-Läsionen in TIA- und TGA-Patienten vergleichbar ist und TGA-Patienten mit DWI-Läsionen ein höheres vaskuläres Risiko, insbesondere eine breitere IMT und einen höheren Anteil an arteriosklerotischen Veränderungen der A. carotis aufweisen. Diese Befunde deuten auf eine ischämische Genese der TGA hin. Die Prävalenz der DWI-Läsionen in unserer TGA-Gruppe ist dabei

deutlich niedriger als bei Sedlaczek und Mitarbeiter. [65] Da in unserer Studie die DWI-Untersuchung nicht seriell erfolgte, können wir nicht ausschließen, dass die Anzahl von DWI-Läsionen in einer Verlaufs bildgebung noch gestiegen wäre. Unterstützt wird dieses Argument durch die Tatsache, dass bei TGA-Patienten mit DWI-Läsion die Zeit bis zur DWI 26 Stunden und in der DWI „negativen“ Gruppe diese Zeitspanne lediglich 19 Stunden betrug.

2.2.3. *Neue Einblicke in die TGA: eine Synopsis bisheriger Studienergebnisse [31]; Anlage 9*

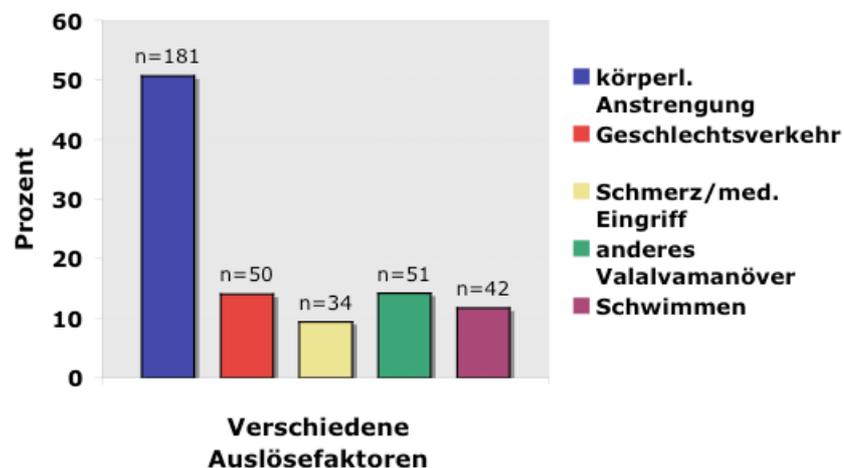
Bezugnehmend auf die aktuellen Studien zum Thema TGA verfassten wir kürzlich eine Synopsis bezüglich der neuesten Erkenntnisse zur Pathophysiologie der TGA. In dieser Arbeit wurde dabei insbesondere auf die bisherigen DWI-Studien, Persönlichkeitsmerkmale von TGA-Patienten und die Ergebnisse der dynamischen Duplexsonographie eingegangen. Auf dieser Grundlage formulierten wir ein modernes pathophysiologisches Modell der TGA.

Bereits kurz nach der Erstbeschreibung der TGA wurde, da die TGA häufig mit psychosozialen Stressfaktoren assoziiert ist, eine psychogene Genese vermutet. Inzitari und Mitarbeiter [30] untersuchten die Prävalenz phobischer Persönlichkeitsstrukturen bei TGA-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen mit TIA. Dabei konnten sie nachweisen, dass etwa 50% der TGA-Patienten phobische Persönlichkeitsmerkmale aufweisen. Sie postulierten, dass es in dieser Patientenpopulation die Kombination von emotionalen Stressfaktoren und körperlicher Anstrengung oder anderen Valsalvamanövern zu einer hyperventilationsbedingten Vasokonstriktion und einer konsekutiven Hypoperfusion in gedächtnisrelevanten Strukturen komme. [66] Wie bereits im vorausgegangen Abschnitt geschildert, sind auslösende Ereignisse wie körperliche Anstrengung, Eintauchen ins kalte Wasser, Geschlechtsverkehr oder Schmerzen insbesondere bei medizinischen Eingriffen, sehr häufig. Wir analysierten alle TGA-Studien mit mindestens 20 untersuchten Patienten hinsichtlich berichteter Auslösefaktoren. Insgesamt lag die Häufigkeit eines

Auslösefaktors bei 44%. Am häufigsten wurden körperliche Anstrengungen, wie Schwimmen und Geschlechtsverkehr erwähnt (Abbildung 11).

Abbildung 11:

Häufigkeit verschiedener Auslösefaktoren bei TGA-Patienten unter Einschluss von 838 Patienten in 12 Studien.



aus Sander K & Sander D, *Lancet Neurology*; 2005: Anlage 8

Auf die Bedeutung der Venenklappeninsuffizienz bei TGA-Patienten und der Hypothese von Lewis wurde bereits ausführlich im vorausgegangenen Abschnitt eingegangen

Funktionelle Bildgebung

Bereits zu Beginn der 90iger Jahre wurden verschiedene bildgebende Techniken zur Analyse der TGA eingesetzt. In der Mehrzahl der Studien wurde dabei das "single-photon-emissions-CT (SPECT)" verwendet. In der Akut- und Post-Akutphase fand sich dabei überwiegend eine Hypoperfusion im Bereich des Temporallappens und der hippocampalen Strukturen. Neben dieser Lokalisation wurden auch eine Hypoperfusion in Strukturen wie dem Thalamus oder den Basalganglien beschrieben. Nach 48 Stunden zeigte sich in der Mehrzahl der Fälle eine Hyperperfusion. Überwiegend normalisierte sich der zerebrale Blutfluss zwischen 3 Wochen und 3 Monaten. Interessanterweise konnten Lampl und Mitarbeiter [67] erstmals mittels SPECT nachweisen, dass bei TGA-Patienten mit wiederholten TGAs die Veränderungen bis zu einem Jahr nach dem Akutereignis nachweisbar waren. In PET-Studien waren die

Ergebnisse bei TGA-Patienten nicht einheitlich. So zeigten diese Studien eine Hypoperfusion im präfrontalen Kortex und im Bereich des Nucleus lentiformis. [68-70]

Die bisher einzige publizierte Studie unter Verwendung der perfusionsgewichteten Kernspintomographie (PWI) konnte keine Auffälligkeiten bei TGA-Patienten nachweisen. [71]

DWI bei TGA

Auf die unterschiedlichen Ergebnisse der DWI-Studien bei TGA-Patienten wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt eingegangen. Einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien gibt Tabelle 10. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden insgesamt 99 Fälle einer TGA mit DWI in der Akutphase beschrieben. Insgesamt wiesen 52 TGA-Patienten DWI-Auffälligkeiten auf. In den meisten Fällen (n=45) fand sich eine Diffusionsstörung im Bereich des Hippocampus (n=25 links, 9 bilateral und 11 rechts). Die beiden größten Studien mit dieser Fragestellung waren die Arbeit von Sedlaczek und Mitarbeiter [65] und die Studie unserer Arbeitsgruppe. [27] Sedlaczek und Kollegen [65] beschrieben dabei kleine DWI-Läsionen von 1-2 mm Größe in 26 von 31 untersuchten Patienten. Alle Läsionen waren in einer seriellen DWI-Untersuchung nach 48 Stunden nachweisbar. Bei 11 Patienten konnte retrospektiv die Läsion bereits bei der initialen Bildgebung nachgewiesen werden. Die Autoren analysierten in dieser Studie im Detail die Lage der DWI-Hyperintensitäten und konnten nachweisen, dass diese alle in der sogenannten "region of sommer" liegen. Diese stellt die Wasserscheide zwischen der oberen und unteren hippocampalen Arterie dar, einer hypoxiesensitive Region. Sie postulierten, dass diese anatomische Besonderheit möglicherweise das verzögerte Auftreten von DWI-Signalerhöhungen erklären könne.

Die Lokalisation und die Größe der DWI-Läsionen unserer DWI-Studie war mit den Läsionen bei Sedlaczek et al. [65] vergleichbar, auch wenn die Häufigkeit in unserer Analyse deutlich geringer war. Allerdings führten wir in unserer Studie keine serielle Untersuchung durch, was möglicherweise zum Teil diesen Unterschied erklären kann. Auf Grundlage diese Daten besteht unserer Ansicht nach kein Zweifel an der Validität dieser kleinen DWI-Läsionen in gedächtnisrelevanten Strukturen bei TGA-Patienten. Strittig ist jedoch weiterhin die Patho-

genese dieser Läsionen, da die DWI sehr sensitiv für frühe ischämische Läsionen, jedoch wenig spezifisch ist.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass in den letzten Jahren zwei wesentliche neue Befunde das aktuelle pathophysiologische Erklärungsmodell beeinflussten:

1. *Die hohe Prävalenz einer Jugularvenenklappeninsuffizienz bei TGA-Patienten.* In Kombination mit Valsava-ähnlichen Ereignissen und emotionalen Stressfaktoren kommt es dabei zu einem erhöhten Rückstrom und zu einer *hyperventilationsbedingten Vasokonstriktion*. Dies führt zu einer Veränderung der zerebralen Hämodynamik in hippocampalen Strukturen. Die bereits beschriebene besondere *vaskuläre Anatomie* dieser Region und *arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen* sind dabei ebenfalls wichtige Kofaktoren.
2. Mittels DWI gelang es, die Lokalisation der Veränderungen bei TGA-Patienten zu belegen. Aufgrund der geschilderten Datenlage besteht derzeit Konsens in der Validität dieser punktförmigen DWI-Läsionen.

*Die Ätiologie der TGA ist multifaktoriell. Verschiedenen Kofaktoren führen dabei in Kombination zu einer **funktionell-hypoxischen** Schädigung im Bereich des Hippocampus. Durch dieses pathophysiologische Erklärungsmodell können auch das Auftreten der TGA im mittleren und höheren Lebensalter und die seltenen Rezidive erklärt werden.*

Tabelle 10: Diffusiongewichtete Bildgebung bei Patienten mit akuter TGA.

	Number of patients	Time to DWI (h)	DWI abnormalities
Woolfenden et al, ¹⁰ 1997	1	6	Right hippocampus and bilateral occipital
Ay et al, ¹¹ 1998	1	6	Left splenium, corpus callosum, and left parahippocampus
Strupp et al, ¹² 1998	10	2–144	Bilateral hippocampus (n=3) and left hippocampus (n=4)
Budson et al, ¹³ 1999	1	<12	None
Tanabe et al, ¹⁴ 1999	1	3	Hippocampus bilateral and cerebellum
Gass et al, ¹⁵ 1999	8	1–8	None
Greer et al, ¹⁶ 2001	1	4	Left medial temporal lobe
Matsui et al, ¹⁷ 2002	1	44	Right hippocampus
Huber et al, ¹⁸ 2002	10	6–44	None
Savitz et al, ¹⁹ 2002	1	<12	None
LaBar et al, ²⁰ 2002	1	<12	None
Jeong et al, ²¹ 2003	1	48–72	Left hippocampus
Saito et al, ²² 2003	1	..	Left retrosplenium and corpus callosum
Michel et al, ⁷⁸ 2004	1	13	Left thalamus
Ravindran et al, ⁷⁹ 2004	1	7	Right caudate nucleus
Sedlaczek et al, ²³ 2004	31	24–48	Bilateral hippocampus (n=5), left hippocampus (n=15), right hippocampus (n=6)
Winbeck et al, ²⁴ 2005	28	2–48	Right hippocampus (n=3), left hippocampus (n=4) left mesial temporal lobe (n=3)
Total	99		52

Table 2: Diffusion-weighted imaging (DWI) studies in patients with acute TGA

aus Sander K & Sander D, *Lancet Neurology*, 2005: Anlage 8

2.3. Stellenwert moderner bildgebender Verfahren

In der modernen Schlaganfalldiagnostik konnten in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt werden. Mit der Einführung neuer kernspintomographischer Verfahren wie der DWI ist es möglich auch kleinste ischämische Läsionen in einem sehr frühen Stadium zu detektieren. Diese Technik ist dabei sowohl der Computertomographie, als auch der konventionellen Kernspintomographie überlegen. Neben diesem modernen kernspintomographischen Verfahren stellt die moderne Doppler- und Duplexsonographie in der klinischen Schlaganfallforschung eine wichtige Untersuchungsmethode dar.

In den folgenden beiden Abschnitten soll auf zwei Studien unter Verwendung dieser Techniken eingegangen werden.

2.3.1. *DWI bei Patienten mit transienter ischämischer Attacke [23]; Anlage 9*

Die TIA ist definiert als eine kurzzeitige Durchblutungsstörung mit einer Dauer von bis zu 24 Stunden ohne Nachweis einer ischämischen zerebralen Schädigung. Seit der Einführung der DWI in die klinische Routine hat sich die Annahme, dass es sich bei einer TIA lediglich um ein transientes ischämisches Ereignis ohne strukturelles Defizit handelt, gewandelt. In DWI-Studien konnten Veränderungen bei bis zu 67% der Patienten nachgewiesen werden. [58,59,72] Die Häufigkeit dieser Läsionen ist dabei unter anderem von der Dauer der Attacke abhängig. Dies führte dazu, dass kürzlich eine neue Definition der TIA, als ein fokal-ischämisches neurologisches Defizit von weniger als einer Stunde ohne strukturelles Defizit vorgeschlagen wurde. [73] Kidwell und Kollegen [58] konnten kürzlich nachweisen, dass sich DWI-Läsionen bei TIA und Schlaganfallpatienten in ihrem ADC (apparent-diffusion-coefficient) unterscheiden.

In unserer Studie untersuchten wir daher, ob man mit Hilfe dieser Technik in einer frühen Phase bereits TIA-Patienten und Patienten mit einem nicht behindernden ischämischen Schlaganfall (sog. minor stroke; National Institutes

of Health Stroke Scale (NIHSS) <5) unterscheiden kann. In Anbetracht der neu vorgeschlagenen Definition analysierten wir zusätzlich die Subgruppe der TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu einer Stunde. Eingeschlossen wurden dabei alle TIA und „minor stroke“-Patienten mit einer DWI-Bildgebung innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn und einer Symptomatik im vorderen Stromgebiet.

Die Größe und Intensität der DWI-Läsion wurde mit Hilfe eines Bildverarbeitungsprogramms manuell auf den $b=1000$ und den ADC-Bildern bestimmt. Mit Hilfe eines computerunterstützten Analyseverfahrens wurde die Ratio der mittleren Signalintensität (rAI = ratio of average intensity) der DWI-Läsion im Vergleich zu der korrespondierenden kontralateralen Seite auf den ADC (rAI_{ADC}) und $b=1000$ -Bildern ($rAI_{b=1000}$) berechnet. Bei Vorliegen mehrerer Läsionen wurde die Ratio der Summe aller Läsionen bestimmt. Ein Beispiel dieser Analyse gibt Abbildung 12.

TIA-Patienten

30% der TIA-Patienten wiesen DWI-Läsionen auf. Die mittlere Zeit bis zur DWI war bei TIA-Patienten mit und ohne DWI-Auffälligkeiten nicht signifikant unterschiedlich. Weiterhin zeigten sich bezüglich des Alters, des Geschlechts und der wesentlichen vaskulären Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Interessanterweise war auch die Dauer der TIA in beiden Gruppen vergleichbar (5,3 versus 5,2 Stunden). Patienten mit einer Symptombdauer von kürzer einer Stunde wiesen in 32% eine DWI-Läsion auf. Auch bezüglich der anderen Parameter war kein signifikanter Unterschied in dieser Subgruppe nachweisbar.

Abbildung 12:

Beispiel einer DWI-Läsion und rAI-Messung in einem TIA-Patienten (links) und einem Schlaganfallpatienten (rechts). In beiden Fällen wurde die DWI innerhalb von 8 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt.

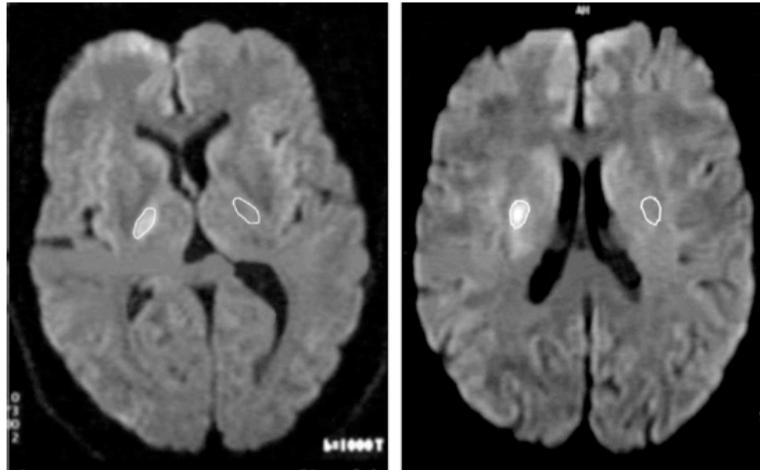


Figure 1. DWI and rAI measurement in a patient with TIA (left) and stroke (right) using the $b=1000$ image performed 8 hours after symptom onset in both cases. In the TIA patient, the $rAI_{b=1000}$ was 1.21, and it was 1.25 for the stroke patient.

aus Winbeck et al., *Stroke*; 2004: Anlage 9

Vergleich TIA und Schlaganfallpatienten

Wie zu erwarten, wiesen Schlaganfallpatienten einen höheren NIHSS bei Aufnahme auf. Weiterhin fand sich in der Schlaganfallgruppe häufiger Vorhofflimmern. Die anderen klinischen Charakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar. Wir konnten keine Korrelation zwischen der $rAI_{b=1000}$ und der Zeit bis zur DWI nachweisen. Im Vergleich zu TIA-Patienten war die $rAI_{b=1000}$ bei Schlaganfallpatienten signifikant höher (1,30 [95% KI: 1,26; 1,34] versus 1,17; [95% KI: 1,14; 1,19]; $p < 0,001$). Dies bestätigte sich auch in verschiedenen Zeitintervallen bis zur DWI (<6h; 6-12h und >12h; Abbildung 13). Unter Verwendung der sogenannten ROC-Analyse konnten wir einen hohen Vorhersagewert für TIA und Schlaganfall nachweisen. Der AUC (Area under curve) -Wert betrug dabei $> 0,8$; was einer hohen Validität entspricht. Für die $rAI_{b=1000}$ von $< 1,21$ betrug die Sensitivität für das Vorliegen eine TIA 78%, die Spezifität 76% und der positive prädiktive Wert 89%. Etwas schlechter Ergebnisse fanden unter Analyse dieser Werte bei Patienten, welche die DWI

innerhalb von 6 Stunden erhielten. Hierbei betrug die Sensitivität 89% und die Spezifität 63%.

Abbildung 13:

$rAI_{b=1000}$ (oben) – und rAI_{ADC} (unten) –Werte bei TIA- und Schlaganfallpatienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in allen Subgruppen.

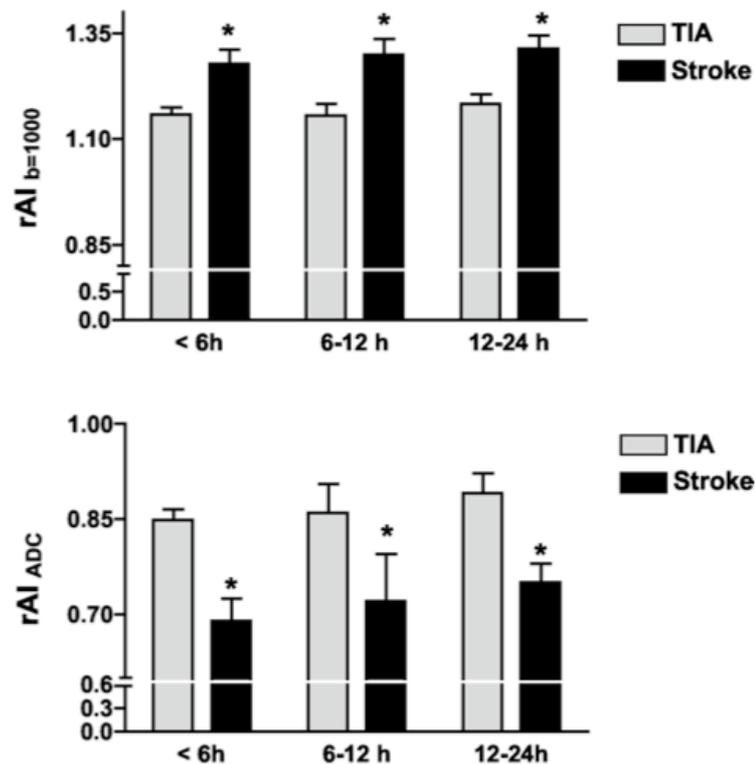


Figure 2. The rAI on $b=1000$ (upper) and ADC maps (lower) in TIA and stroke patients for different time intervals. The $rAI_{b=1000}$ and the rAI_{ADC} were significantly different in TIA and stroke patients for every time interval.

aus Winbeck et al., Stroke; 2004: Anlage 9

Wesentliches Ergebnis unserer Studie war, dass Patienten mit TIA und „minor stroke“ sehr früh (<6 Stunden) nach Symptombeginn durch die Analyse der DWI-Signalintensität unterschieden werden können. Die Häufigkeit der DWI-Auffälligkeiten in TIA-Patienten ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. Die DWI ist auch insofern relevant, da neueste Studien bei TIA-Patienten mit DWI-Läsion ein höheres Rezidivrisiko für einen Schlaganfall nachweisen konnten, als bei TIA-Patienten ohne DWI-Läsion. [74,75]

2.3.2. Bestimmung der zerebralen Reservekapazität [22]; Anlage 10

Statine werden als potente Cholesterinsenker bei Patienten mit Hypercholesterinämie in einer großen Patientenpopulation eingesetzt. Seit längerem ist bekannt, dass die Einnahme eines Statins die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen signifikant reduzieren kann. [76-78] Die Heart Protection Study (HPS) konnte bei mehr als 20.000 Patienten belegen, dass das relative Risiko für ein vaskuläres Ereignis bei Einnahme von 40 mg Simvastatin um 25% reduziert werden kann. [16] Die Ergebnisse beziehen sich dabei auf die Primär- und Sekundärprävention. Eine Vielzahl von weiteren klinischen Studien und Metaanalysen der Statinstudien zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit der Statine. [79-82] Den Statinen wird dabei neben dem cholesterinsenkenden Effekt eine Vielzahl weiterer Wirkmechanismen zugeschrieben. Sie besitzen einen positiven Effekt auf die glatten Muskelzellen, reduzieren die Thrombusbildung und die Entzündungsreaktion. Weiterhin verbessern sie die endotheliale Funktion. [17,18] Die letztgenannte Wirkung erfolgt über eine Hochregulation der endothelialen NO-Synthetase (eNOS). [18,19] Experimentelle Studien konnten eine Verbesserung des zerebralen Blutflusses nach Einnahme eines Statins nachweisen. [19,20] Kürzlich wurde erstmals eine Verbesserung der zerebralen Vasoreaktivität (CVR) nach Statineinnahme bei Patienten mit mikroangiopathischen Veränderungen beschrieben. [21]

Bezugnehmend auf die positiven Ergebnisse dieser Studie analysierten wir, ob dieser Effekt auch bei gesunden Erwachsenen nachweisbar ist.

Insgesamt wurden 35 gesunde Erwachsene (11 Männer; mittleres Alter: 29,6 Jahre [95% KI: 26,5; 32,7]) in die Studie eingeschlossen. Hierbei erhielten 25 Probanden 40 mg Pravastatin für 14 Tage. 10 Probanden bildeten die Kontrollgruppe. Die Randomisierung erfolgte von einem nicht geblindeten Untersucher unter Berücksichtigung eines ausgewogenen Geschlechts- und Altersverhältnis in beiden Gruppen. Die Bestimmung der CVR erfolgte mittels des CO₂-Inhalationsversuches unter Verwendung der transkraniellen Dopplersonographie (TCD). In sitzender Position des Probanden wurde die

Geschwindigkeit der A. cerebri media (ACM) im Bereich des temporalen Knochenfensters in einer Tiefe von 45-55 mm unter Verwendung einer 2 MHz-Sonde (Multi-Dop X4, DWL) bestimmt. Der endexpiratorische CO₂-Wert (ETCO₂) wurde kontinuierlich mittels eines Kapnometers aufgezeichnet. Nach Erreichen eines stabilen Atemrhythmus und ETCO₂-Werts wurde die Atemluft mit Carbogengas (95% O₂ und 5% CO₂) angereichert, bis die mittlere Geschwindigkeit der ACM (CVF) einen stabilen Wert erreichte. Die Messung wurde vor Statineinnahme, am Tag 1, 3, 7 sowie eine Woche nach Beendigung der Statineinnahme jeweils zweimal durchgeführt. Unter Verwendung eines computergestützten Analyseprogramms wurde die CVR unter Analyse des CBF-Anstiegs pro 1% Anstieg des ETCO₂ ausgewertet, wobei der Untersucher nicht wusste ob ein Statin eingenommen wurde und an welchem Tag der Statineinnahme die Messung durchgeführt wurde.

Von den 25 Probanden wurden 5 Personen von der weiteren Analyse ausgeschlossen (n=2 aufgrund technischer Probleme, n=2 aufgrund möglicher Incompliance und n=1 aufgrund des Wunsches des Probanden). Die beiden Gruppen waren bezüglich des Alters, des Geschlechts, der initialen Cholesterinwerte, sowie der dopplersonographischen Ausgangswerte vergleichbar (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der klinischen Parameter in der Statin- und Kontrollgruppe.

Table 1. Comparison of Clinical Characteristic and Cerebral CO₂ at Different Time Intervals in the Statin and the Control Groups

	Statin Group	Control Group	P Value
Number	20	10	
Gender, men/women	7/13	4/6	NS
Age	29.5 [25.6; 33.4]	30.6 [22.9; 38.3]	NS
Cholesterol, mg/dL, preadministration	199 [180; 218]	181 [157; 205]	NS
Cholesterol, mg/dL, day 14	166 [150; 183]	182 [156; 208]	NS
CBFV, cm/sec, initial	56.5 [49.1; 63.8]	59.3 [51.7; 67]	NS
ETCO ₂ , mm Hg, initial	42.2 [39.5; 44.9]	38.2 [30.8; 45.6]	NS
VMRC, %/mm Hg CO ₂ , initial	2.64 [2.41; 2.86]	2.87 [2.37; 3.38]	NS
VMRC, %/mm Hg CO ₂ , day 21	2.60 [2.23; 2.97]	2.68 [2.14; 3.23]	NS

Values in brackets indicate 95% confidence intervals. NS = not significant, CBFV = cerebral blood flow velocity, ETCO₂ = end-tidal CO₂, VMRC = vasomotor reserve capacity.

aus Sander K et al., J Neuroimaging; 2005: Anlage 10

Der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen beiden Untersuchern (UH und KS) betrug 0,65 (95% KI: 0,56; 0,73; $p < 0,0001$; Abbildung 14).

Abbildung 14

Korrelationskoeffizient der VMRC zwischen beiden Untersuchern (KS und UH) für alle Messungen.

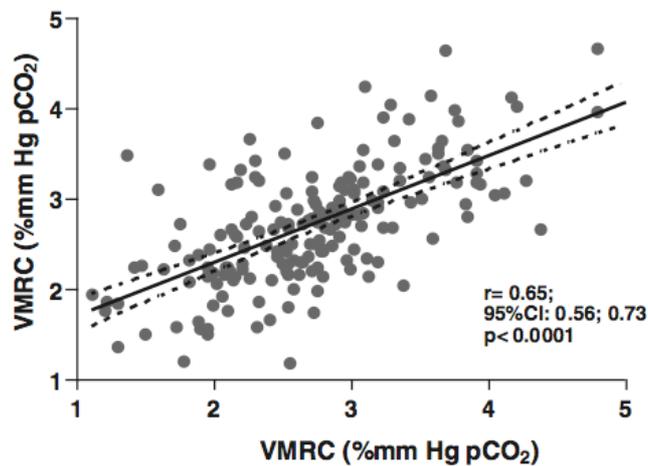


Fig 1. Interrater correlation between the vasomotor reserve capacity (VMRC) of all measurements (Pearson correlation; $r = 0.65$, $P < .001$).

aus Sander K et al., *J Neuroimaging*; 2005: Anlage 10

In der Kontrollgruppe zeigte die CVR bei den verschiedenen Messungen eine geringe, jedoch nicht signifikante Abnahme bei nahezu unveränderten Cholesterinwerten. In der Statingruppe stieg die CVR während der Statineinnahme bis zum 7. Tag kontinuierlich an. Nach 14 Tagen war keine Verbesserung der CVR mehr nachweisbar. Der mittlere relative Anstieg betrug in der Statingruppe 17% (Abbildung 15). Der Anstieg war dabei umso ausgeprägter, je niedriger der Ausgangswert der CVR war.

Abbildung 15

Relativer Anstieg der CVR (rVMRC) an den verschiedenen Untersuchungstagen in der Statin- und Kontrollgruppe.

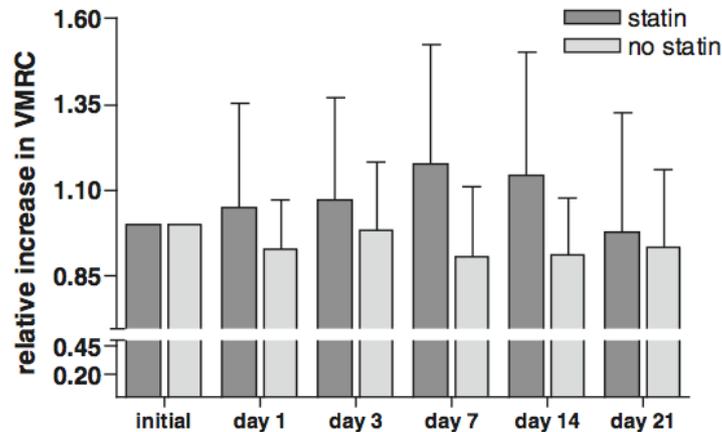


Fig 2. Relative increase of vasomotor reserve capacity (VMRC; mean and standard deviation) over time in the statin and the control groups compared to the baseline values. In the statin group, the relative increase of VMRC (rVMRC) increased during treatment (days 1-14) ($P = .02$ test for linear trend). The 2-way analysis of variance revealed a significant effect of treatment ($F = 9.9$; $P = .002$).

aus Sander et al., J Neuroimaging; 2005: Anlage 10

Der wichtigste Befund unserer Studie war, dass auch bei gesunden Erwachsenen durch die Einnahme eines Statins bereits nach kurzer Zeit eine Verbesserung der CVR zu erzielen ist. Die Ergebnisse entsprechen dabei dem bereits in Tierversuchen nachgewiesenem Effekt. Ob dieser Effekt durch eine NO-Hochregulation bedingt ist, kann mit unserem Studiendesign nicht beurteilt werden. Tierexperimentelle Daten mit Messung der eNOS sprechen jedoch für diesen Mechanismus.

3. Literaturverzeichnis

1. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published erratum appears in N Engl J Med 1997 Jul 31;337(5):356]*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
2. Albert, M.A. and P.M. Ridker, *The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk*. Curr Cardiol Rep, 1999. **1**(2): p. 99-104.
3. Ridker, P.M., *C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke*. Eur Heart J, 1998. **19**(1): p. 1-3.
4. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease*. Circulation, 1998. **97**(5): p. 425-8.
5. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
6. Ridker, P.M., et al., *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women*. Circulation, 1998. **98**(8): p. 731-3.
7. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group [see comments]*. N Engl J Med, 1999. **340**(1): p. 14-22.
8. Winbeck, K., et al., *Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery*. Cerebrovasc Dis, 2002. **13**(1): p. 57-63.
9. Espinola-Klein, C., et al., *Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis*. Stroke, 2002. **33**(11): p. 2581-6.
10. Espinola-Klein, C., et al., *Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection?* Stroke, 2000. **31**(9): p. 2127-33.
11. Mosorin, M., et al., *Detection of Chlamydia pneumoniae-reactive T lymphocytes in human atherosclerotic plaques of carotid artery*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(4): p. 1061-7.
12. Sander, D., et al., *Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity*. Circulation, 2001. **103**(10): p. 1390-5.
13. Sander, D., et al., *Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity*. Circulation, 2002. **106**(19): p. 2428-33.
14. Sander, D., et al., *Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity*. Circulation, 2004. **109**(8): p. 1010-5.
15. Winbeck, K., et al., *Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(10): p. 2459-64.
16. *MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9326): p. 23-33.
17. Vaughan, C.J. and N. Delanty, *Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke*. Stroke, 1999. **30**(9): p. 1969-73.

18. Amin-Hanjani, S., et al., *Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice.* Stroke, 2001. **32**(4): p. 980-6.
19. Endres, M., et al., *Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(15): p. 8880-5.
20. Yamada, M., et al., *Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment.* J Cereb Blood Flow Metab, 2000. **20**(4): p. 709-17.
21. Sterzer, P., et al., *Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small-vessel disease.* Stroke, 2001. **32**(12): p. 2817-20.
22. Sander, K., et al., *Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults.* J Neuroimaging, 2005. **15**(3): p. 266-70.
23. Winbeck, K., et al., *Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes.* Stroke, 2004. **35**(5): p. 1095-9.
24. Gass, A., et al., *Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI.* Stroke, 1999. **30**(10): p. 2070-2.
25. Strupp, M., et al., *Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients.* Ann Neurol, 1998. **43**(2): p. 164-70.
26. Huber, R., et al., *Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging.* J Neurol, 2002. **249**(11): p. 1520-4.
27. Winbeck, K., et al., *DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(3): p. 438-41.
28. Lewis, S.L., *Aetiology of transient global amnesia.* Lancet, 1998. **352**(9125): p. 397-9.
29. Sander, D., et al., *Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia.* Lancet, 2000. **356**(9246): p. 1982-4.
30. Inzitari, D., et al., *Emotional arousal and phobia in transient global amnesia.* Arch Neurol, 1997. **54**(7): p. 866-73.
31. Sander, K. and D. Sander, *New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings.* Lancet Neurol, 2005. **4**(7): p. 437-44.
32. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
33. Zhang, Y.X., et al., *Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis.* Atherosclerosis, 1999. **145**(2): p. 375-9.
34. Bots, M.L., et al., *Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study.* Lancet, 1993. **341**(8855): p. 1232-7.
35. Bots, M.L., et al., *Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions.* J Intern Med, 1999. **245**(3): p. 269-76.
36. Zhu, J., et al., *Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels.* Am J Cardiol, 2000. **85**(2): p. 140-6.

37. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?* *Circulation*, 1999. **100**(1): p. 96-102.
38. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein and cardiovascular disease: linked by complement?* *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**(10): p. 1709-10.
39. Koenig, W., et al., *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.* *Circulation*, 1999. **99**(2): p. 237-42.
40. Koenig, W., *Inflammation and coronary heart disease: an overview.* *Cardiol Rev*, 2001. **9**(1): p. 31-5.
41. Muir, K.W., et al., *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke.* *Stroke*, 1999. **30**(5): p. 981-5.
42. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, *C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor.* *Stroke*, 2001. **32**(4): p. 917-24.
43. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, *Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke.* *Stroke*, 2001. **32**(1): p. 133-8.
44. Hodges, J.R. and C.P. Warlow, *Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990. **53**(10): p. 834-43.
45. Hodges, J.R. and C.P. Warlow, *The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up.* *Brain*, 1990. **113**(Pt 3): p. 639-57.
46. Lauria, G., et al., *Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study.* *Acta Neurol Scand*, 1997. **95**(5): p. 303-10.
47. Koski, K.J. and R.J. Marttila, *Transient global amnesia: incidence in an urban population.* *Acta Neurol Scand*, 1990. **81**(4): p. 358-60.
48. Melo, T.P., J.M. Ferro, and H. Ferro, *Transient global amnesia. A case control study.* *Brain*, 1992. **115 Pt 1**: p. 261-70.
49. Zorzon, M., et al., *Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions.* *Stroke*, 1995. **26**(9): p. 1536-42.
50. Melo, T.P., J.M. Ferro, and T. Paiva, *Are brief or recurrent transient global amnesias of epileptic origin?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. **57**(5): p. 622-5.
51. Kapur, N., *Transient epileptic amnesia--a clinical update and a reformulation.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993. **56**(11): p. 1184-90.
52. Klotzsch, C., et al., *An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients.* *Arch Neurol*, 1996. **53**(6): p. 504-8.
53. Ott, B.R. and J.L. Saver, *Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature.* *Stroke*, 1993. **24**(7): p. 1033-42.
54. Santos, S., et al., *[Transient global amnesia: a review of 58 cases].* *Rev Neurol*, 2000. **30**(12): p. 1113-7.
55. Maalikjy Akkawi, N., et al., *Transient global amnesia: a clinical and sonographic study.* *Eur Neurol*, 2003. **49**(2): p. 67-71.

56. Schreiber, S.J., et al., *Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(4): p. 509-13.
57. Nedelmann, M., B.M. Eicke, and M. Dieterich, *Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia*. J Neurol, 2005.
58. Kidwell, C.S., et al., *Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks*. Stroke, 1999. **30**(6): p. 1174-80.
59. Rovira, A., et al., *Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(1): p. 77-83.
60. Ay, H., et al., *Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia*. Neurology, 1998. **51**(3): p. 901-3.
61. Otsuka, Y., et al., *[A case of transient global amnesia (TGA) showing bilateral hippocampal hypoperfusion by a new SPECT analyzing system, eZIS]*. Rinsho Shinkeigaku, 2002. **42**(10): p. 977-9.
62. Inamura, T., et al., *[A lesion diagnosed by MRI in a case of transient global amnesia]*. No To Shinkei, 2002. **54**(5): p. 419-22.
63. Matsui, M., et al., *Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Neuroradiology, 2002. **44**(3): p. 235-8.
64. Nagai, Y., et al., *Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes*. Ultrasound Med Biol, 2002. **28**(10): p. 1239-43.
65. Sedlaczek, O., et al., *Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia*. Neurology, 2004. **62**(12): p. 2165-70.
66. Pantoni, L., M. Lamassa, and D. Inzitari, *Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects*. Acta Neurol Scand, 2000. **102**(5): p. 275-83.
67. Lampl, Y., M. Sadeh, and M. Lorberboym, *Transient global amnesia -- not always a benign process*. Acta Neurol Scand, 2004. **110**(2): p. 75-9.
68. Fujii, K., et al., *Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia: a positron emission tomography study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. **52**(5): p. 622-30.
69. Eustache, F., et al., *Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(3): p. 357-67.
70. Guillery, B., et al., *Transient global amnesia: concomitant episodic memory and positron emission tomography assessment in two additional patients*. Neurosci Lett, 2002. **325**(1): p. 62-6.
71. Budson, A.E., G. Schlaug, and H.R. Briemberg, *Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in transient global amnesia*. Neurology, 1999. **53**(1): p. 239-40.
72. Crisostomo, R.A., M.M. Garcia, and D.C. Tong, *Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 932-7.
73. Albers, G.W., et al., *Transient ischemic attack--proposal for a new definition*. N Engl J Med, 2002. **347**(21): p. 1713-6.
74. Ay, H., et al., *Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?* Ann Neurol, 2005. **57**(5): p. 679-86.

75. Purroy, F., et al., *Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions*. Stroke, 2004. **35**(10): p. 2313-9.
76. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
77. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1001-9.
78. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. Circulation, 1998. **98**(9): p. 839-44.
79. Amarenco, P., et al., *Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis*. Stroke, 2004. **35**(12): p. 2902-9.
80. Amarenco, P., P. Lavallee, and P.J. Touboul, *Statins and stroke prevention*. Cerebrovasc Dis, 2004. **17 Suppl 1**: p. 81-8.
81. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
82. Sever, P.S., et al., *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9364): p. 1149-58.

4. Anhang: Originalarbeiten

1. **Winbeck, K.**, et al., *Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery*. Cerebrovasc Dis, 2002. **13**(1): p. 57-63.
2. Sander, D., **Winbeck K.**, et al., *Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity*. Circulation, 2001. **103**(10): p. 1390-5.
3. Sander, D., **Winbeck K.**, et al., *Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity*. Circulation, 2002. **106**(19): p. 2428-33.
4. Sander, D. **Winbeck K.**, et al., *Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity*. Circulation, 2004. **109**(8): p. 1010-5.
5. **Winbeck, K.**, et al., *Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(10): p. 2459-64.
6. Sander, D., **Winbeck K.**, et al., *Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia*. Lancet, 2000. **356**(9246): p. 1982-4.
7. **Winbeck, K.**, et al., *DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(3): p. 438-41.
8. **Sander, K.** and D. Sander, *New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings*. Lancet Neurol, 2005. **4**(7): p. 437-44.
9. **Winbeck, K.**, et al., *Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes*. Stroke, 2004. **35**(5): p. 1095-9.
10. **Sander, K.**, et al., *Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults*. J Neuroimaging, 2005. **15**(3): p. 266-70.