

DISSERTATION

Netzhautveränderungen als potenzielle prognostische Marker  
für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten und Patientinnen  
mit TIA oder Minor Stroke

Retinal pathologies are potential prognostic markers for subse-  
quent vascular events in patients with TIA or minor stroke

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Klyscz

Erstbetreuer: Prof. Dr. Heinrich J. Audebert

Datum der Promotion: 29.11.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Zusammenfassung.....	1
1. Einleitung .....	5
1.1 Ischämischer Schlaganfall .....	5
1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	6
1.3 Prognose vaskulärer Ereignisse .....	7
1.4 Aufbau der Retina .....	8
1.5 Mikrovaskuläre Veränderungen der Retina .....	9
1.6 Fragestellung .....	9
2. Methodik .....	10
2.1 Studienbeschreibung und -population .....	10
2.2 Abklärung der Schlaganfallätiologie und der Risikofaktoren .....	11
2.3 Fundusfotografie .....	12
2.4 Statistische Auswertung .....	14
2.5 Studienregistrierung und Patient:inneneinwilligungen .....	15
3. Ergebnisse .....	16
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	16
3.2 Prädiktion wiederkehrender vaskulärer Ereignisse.....	20
3.3 Post-hoc Analyse bei Patient:innen mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus .....	21
4. Diskussion.....	23
4.1 Zusammenfassung der Studienresultate .....	23
4.2 Interpretation der Ergebnisse .....	23
4.3 Pathophysiologie retinaler Veränderungen.....	24

---

4.4	Retinale Gefäßveränderungen und Risiko erstmaliger vaskulärer Ereignisse	24
4.5	Retinale Gefäßveränderungen und rezidivierende vaskuläre Ereignisse .....	25
4.6	Stärken der Studie .....	26
4.7	Limitationen der Studie .....	27
4.8	Implikationen für Praxis und zukünftige Entwicklungen .....	27
5.	Schlussfolgerungen .....	29
	Literaturverzeichnis .....	30
	Eidesstattliche Versicherung .....	34
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	35
	Druckexemplar der Publikation .....	36
	Lebenslauf .....	44
	Komplette Publikationsliste .....	46
	Danksagung .....	47

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modified Rankin Scale.....	6
Tabelle 2: ABCD2 Score .....	8
Tabelle 3: Klassifizierung der Fundusgruppen.....	14
Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation aufgeteilt nach vaskulären Ereignissen .....	18
Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation aufgeteilt nach Fundusgruppen.....	19
Tabelle 6: Bivariate Cox Regressionsanalyse des Einflusses der Fundusgruppen auf vaskuläre Ereignisse .....	20
Tabelle 7: Multivariable Cox Regressionsanalyse des Einflusses der Fundusgruppen auf vaskuläre Ereignisse .....	21
Tabelle 8: Post-hoc multivariable Cox Regressionsanalyse in Patient:innen mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus .....	22

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exemplarische Augenhintergrundaufnahmen der Fundusgruppen (eigene Darstellung).....	13
Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienkohorte (übersetzt aus Klyszcz et al.).....	16

## Abkürzungsverzeichnis

ABCD2-Score	Abkürzung für Alter, Blutdruck bei Beginn der Symptomatik, Art und Dauer der Beschwerden, Diabetes mellitus
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EKG	Elektrokardiogramm
ESO	European Stroke Organisation
HR	Hazard ratio
INSPIRE-TMS	INTensified Secondary Prevention intending a Reduction of recurrent Events after Transient ischaemic attack and Minor Stroke
IQR	Interquartilabstand
LDL	Low-Density-Lipoprotein
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
REDCap	Research Electronic Data Capture
SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

## Zusammenfassung

Die retinale und zerebrale Mikrozirkulation teilen sich zentrale, morphologische Merkmale. Eine in-vivo-Untersuchung retinaler Gefäße könnte daher zum pathophysiologischen Verständnis zerebrovaskulärer Erkrankungen beitragen. In vorangegangenen Studien konnten retinale Gefäßpathologien mit Schlaganfällen und erhöhter Sterblichkeit assoziiert werden. Diese Relationen wurden überwiegend in Kohorten ohne vorangegangene vaskuläre Ereignisse evaluiert. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Ausprägungsgraden retinaler Gefäßanomalien und dem Risiko nachfolgender vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder Minor Stroke untersucht.

In dieser Substudie der prospektiven, randomisierten, multizentrischen „Intensified Secondary Prevention Intending a Reduction of Recurrent Events in TIA and Minor Stroke Patients“ (INSPIRE-TMS) Studie wurden Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke und mindestens einem modifizierbaren, kardiovaskulären Risikofaktor an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin rekrutiert. Innerhalb von 14 Tagen nach Ereignis erfolgte eine Fotografie der Retina, die telemedizinisch in eine der drei folgenden Fundusgruppen eingeteilt wurde: „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“, „Moderate vaskuläre Retinopathie“ oder „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“. Der primäre Endpunkt der INSPIRE-TMS-Studie waren jegliche vaskuläre Ereignisse bestehend aus wiederkehrendem Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom und vaskulärem Tod. Anschließend erfolgte eine post-hoc Analyse bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus.

Insgesamt standen 722 Patient:innen mit 109 nachfolgenden vaskulären Ereignissen für die finale Analyse zur Verfügung. Die multivariable Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Fundusgruppen und dem Risiko vaskulärer Ereignisse (Hazard ratios (HR) für „Moderate vaskuläre Retinopathie“ und „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ im Vergleich zu „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ 1.03, 95% Konfidenzintervall (CI) 0.64 – 1.67,  $p = 0.905$  und 1.17, 95% CI 0.62 – 2.20,  $p = 0.626$ ). Die post-hoc Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ und nachfolgenden Schlaganfällen (HR 24.14, 95% CI 2.74 – 212.50,  $p = 0.004$ ), aber nicht für die anderen vaskulären Ereignisse.



Insgesamt ließ sich keine signifikante Assoziation von retinalen Gefäßpathologien und dem Auftreten zukünftiger vaskulärer Ereignisse nachweisen. In der post-hoc Analyse zeigte sich jedoch bei Patient:innen mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus in der Fundusgruppe mit den meisten retinalen Veränderungen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende Schlaganfälle. Die Beurteilung des Augenhintergrundes könnte somit einen Nutzen zur prognostischen Einschätzung des Schlaganfallrezidivrisikos in dieser Hochrisikopopulation haben.

## Abstract

The retinal and cerebral microcirculation share several similar morphologic characteristics. Therefore, an *in vivo* examination of the retinal microvasculature might help understand the pathophysiology of underlying cerebrovascular diseases. Prior studies could link the presence of fundus pathologies to strokes and an increased risk of mortality. However, these associations have predominantly been observed in patients lacking prior vascular incidents. Here, we examined the relationship between retinal vascular changes stratified in different severity categories and the risk of subsequent vascular events in patients with transient ischaemic attack (TIA) or minor stroke.

In this substudy of the prospective, multicentre "Intensified Secondary Prevention Intending a Reduction of Recurrent Events in TIA and Minor Stroke Patients" (INSPIRE-TMS) study, patients with TIA or minor stroke and at least one adjustable cardiovascular risk factor (arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, atrial fibrillation) were recruited at the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin study site. Within 14 days after the initial event, a fundus photograph was taken and classified into three different fundus groups: "No or mild vascular retinopathy", "Moderate vascular retinopathy" or "Vascular retinopathy with vessel rarefaction". The primary outcome was the composite of vascular events consisting of recurrent stroke, acute coronary syndrome, and vascular death. Additionally, a post-hoc analysis in patients with both diabetes mellitus and hypertension was performed.

A total of 722 patients with 109 subsequent vascular events were included in the final analysis. Multivariable regression analysis did not yield a statistically significant association between the fundus groups and the risk of composite vascular events (hazard ratios (HR) for "Moderate vascular retinopathy" and "Vascular retinopathy with vessel rarefaction" compared to "No or mild vascular retinopathy" 1.03, 95% confidence interval (CI) 0.64 – 1.67,  $p=0.905$  and 1.17, 95% CI 0.62 – 2.20,  $p=0.626$ ). The post-hoc analysis showed a statistically significant association between the fundus group "Vascular retinopathy with vessel rarefaction" and recurrent strokes (HR 24.14, 95% CI 2.74 – 212.50,  $p=0.004$ ) but not for the other vascular events.

Altogether, we did not find a significant association of retinal microvascular signs with the risk of major vascular events in the overall cohort. However, a post-hoc analysis in patients with hypertension and diabetes mellitus hinted towards an increased risk of subsequent stroke of patients in the fundus group with the most severe retinal changes. Hence,

the evaluation of fundus images might be useful for an additional prognostic classification of recurrent strokes in this high-risk population.

# 1. Einleitung

## 1.1 Ischämischer Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall ist charakterisiert durch eine Thrombose, Embolie oder Hypoperfusion eines hirnvorsorgenden Gefäßes. Dies führt zu einer Minderdurchblutung des entsprechenden Hirnareales mit konsekutiver Zellschädigung. Klinisch sind Schlaganfälle gekennzeichnet durch das apoplektiforme Auftreten fokalneurologischer Defizite, wie zum Beispiel Paresen oder Sprechstörungen.<sup>1</sup> Mit einer jährlichen Inzidenz von 150 Ereignissen pro 100.000 Personen sind Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache weltweit und einer der häufigsten Gründe für erworbene Behinderungen.<sup>2</sup> Die Schwere eines ischämischen Schlaganfalls wird anhand der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bestimmt. Hierbei werden je nach Ausprägung der Symptome Punkte vergeben. Ein Schlaganfall mit einem NIHSS von 3 oder weniger Punkten wird als Minor Stroke bezeichnet. In der klinischen Praxis hat sich ferner die modified Rankin Scale (mRS) als Maß für die Behinderung von Patient:innen nach Schlaganfällen etabliert. Die Patient:innen werden je nach Behinderungsgrad in eine Kategorie zwischen null (keine Symptome) und sechs (Tod infolge eines Schlaganfalls) eingeordnet (Tabelle 1).<sup>3</sup> Darüber hinaus lassen sich ischämische Schlaganfälle anhand der zugrundeliegenden Ätiologie weiter unterteilen. Eine weit verbreitete Kategorisierung ist die Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Klassifikation. In dieser werden ischämische Schlaganfälle in fünf Gruppen eingeordnet: Makroangiopathie, Mikroangiopathie, kardioembolisch, andere Ätiologie (wie zum Beispiel Dissektionen) und unbekannte Ätiologie.<sup>4</sup> Die korrekte diagnostische Zuteilung eines Schlaganfalles ist hoch relevant für die Auswahl der geeigneten Sekundärprävention und hat Einfluss auf die Prognose sowie auf das Risiko wiederkehrender Schlaganfälle. So besteht beispielsweise bei einem kardioembolischen Schlaganfall im Rahmen eines Vorhofflimmers üblicherweise die Indikation zum Beginn einer Antikoagulation, wohingegen bei einer Mikroangiopathie eine konsequente Blutdruckeinstellung und eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen wird.<sup>5</sup>

Tabelle 1: Modified Rankin Scale

Grad	Ausprägung der Einschränkung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Einschränkung trotz neurologischer Defizite; Alltagsaktivitäten können uneingeschränkt verrichtet werden
2	Leichtgradige Einschränkung; nicht alle Alltagsaktivitäten können durchgeführt werden
3	Moderate Einschränkung; braucht Hilfe im Alltag, kann ohne Hilfe einer anderen Person laufen jedoch mit Gehhilfen
4	Hochgradige Einschränkung; Gehen und Körperpflege nur mit Hilfe einer anderen Person möglich
5	Schwere Einschränkung; bettlägerig, inkontinent, benötigt kontinuierliche Unterstützung
6	Tod

Skala zur Einschätzung des Grades der Einschränkung nach Schlaganfall. Die Grade 0 bis 2 stehen für eine leichtgradige Einschränkung ab 3 besteht eine mittelgradige bis schwere Einschränkung. Quellenangabe: Tabelle modifiziert aus van Swieten et al., 1988<sup>3</sup>

Abzugrenzen vom ischämischen Schlaganfall sind transitorisch ischämische Attacken (TIA). Diese stellen lediglich eine transiente Blutflussunterbrechung eines zerebralen Gefäßes dar. Die neurologische Symptomatik muss per Definition nach 24 Stunden vollständig remittiert sein und darf gemäß der modernen Definition zu keinem in der zerebralen Bildgebung nachweisbaren Gewebsuntergang führen. Im Gegensatz zum manifesten ischämischen Schlaganfall, kommt es zu keiner Infarzierung von Parenchym.<sup>6</sup>

## 1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In den vergangenen Jahren wurden bereits zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen identifiziert. Hierzu zählen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Weitere wichtige Faktoren sind Übergewicht, Tabakkonsum und Herzrhythmusstörungen (wie zum Beispiel Vorhofflimmern). Diese Komorbiditäten spielen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der verschiedenen Schlaganfallätiologien und somit auch in unterschiedlichen Strategien der

Sekundärprophylaxe.<sup>7</sup> Zusätzlich stellen TIAs und ischämische Schlaganfälle einen eigenen Risikofaktor für wiederkehrende Schlaganfälle sowie weitere nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse, wie Myokardinfarkte, dar.<sup>8</sup>

### 1.3 Prognose vaskulärer Ereignisse

Die adäquate Rezidivprophylaxe von Schlaganfällen erfordert verlässliche Prognose-Scores, um sowohl einen suffizienten Schutz zu gewährleisten als auch das Risiko an Übertherapie zu minimieren. Bei TIAs hat sich der ABCD2-Score (Abkürzung für Alter, Blutdruck bei Beginn der Symptomatik, Art und Dauer der klinischen Beschwerden, Diabetes mellitus) etabliert. Die Skala reicht von einem bis sieben Punkten (siehe Tabelle 2). Ab einem ABCD2-Score von 4 oder höher wird von einer Hochrisiko-TIA gesprochen, da hierbei das geschätzte Zwei-Tages-Risiko eines ischämischen Schlaganfalls bei 4% liegt.<sup>9</sup> In diesen Fällen besteht die Indikation zu einer stationären Überwachung mit Beginn einer intensivierten Sekundärprävention mittels vorübergehender doppelter Thrombozytenaggregationshemmung und anschließenden dauerhaften Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)<sup>10</sup>. Obwohl der ABCD2-Score eine gute Abschätzung des Risikos für nachfolgende Schlaganfälle innerhalb der ersten 48 Stunden nach initialem Ereignis bietet, fehlen weiterhin valide Scores, um das Langzeit-Risiko von wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen einzuschätzen. Die Integration retinaler Veränderungen zur Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit könnte hierbei einen vielversprechenden Ansatz darstellen.

Tabelle 2: ABCD2 Score

Punkte	0	1	2
<b>A</b> Alter	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
<b>B</b> Blutdruck	< 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch	≥ 140 mmHg systo- lisch und ≥ 90 mmHg diastolisch	
<b>C</b> Klinik	Andere Beschwerden	Sprechstörung ohne Paresen	Hemiparese
<b>D</b> Dauer der Be- schwerden	< 10 Minuten	10 – 59 Minuten	≥ 60 Minuten
<b>D</b> Diabetes mellitus	Nicht vorhanden	vorhanden	

Der ABCD2 Score kann einen Wert zwischen 0 und 7 annehmen. Das geschätzte Risiko für einen Schlaganfall in den ersten 48 Stunden nach TIA beträgt bei 0 bis 3 Punkten 1%, bei 4 bis 5 Punkte 4% und bei 6 bis 7 Punkten 8%<sup>9</sup> (eigene Darstellung).

#### 1.4 Aufbau der Retina

Die menschliche Netzhaut enthält über 120 Millionen Fotorezeptoren und besteht aus zehn Schichten. Das retinale Gefäßsystem ist zweigeteilt: Die inneren Schichten vom Stratum limitans internum (innere Grenzschrift) bis zum Stratum nucleare internum (innere Körnerschicht) werden durch die Arteria centralis retinae, welche aus der Arteria ophthalmica entspringt, mit Blut versorgt. Die Versorgung der äußeren Schichten der Netzhaut erfolgt durch Diffusionsprozesse über die Choroidea (Aderhaut). In der Embryogenese entwickelt sich die Retina ab der vierten Embryonalwoche aus dem Neuroektoderm.<sup>11</sup> Daher teilen sich die Retina und das Gehirn mehrere Charakteristika. In beiden Geweben gibt es zwischen den Endarterien keine Anastomosen, es besteht eine hohe Sauerstoffextraktionsfraktion und die Arteriolen haben einen ähnlichen Durchmesser (Retina: 50 - 250 µm, Gehirn: 50 - 400 µm). Das Äquivalent der Blut-Hirn-Schranke im Auge ist die Blut-Retina-Schranke, welche aus dem Gefäßendothel und dem retinalen Pigmentepithel gebildet wird.<sup>12</sup> Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten liegt die Vermutung nahe, dass systemische Erkrankungen retinale und zerebrale Gefäße in ähnlicher Weise beeinflussen.<sup>13</sup> Die Fundusfotografie könnte daher die Möglichkeit bieten, das zerebrale Gefäßsystem stellvertretend durch die Netzhaut in-vivo zu untersuchen.

## 1.5 Mikrovaskuläre Veränderungen der Retina

Der Einfluss von kardiovaskulären Erkrankungen auf das retinale Gefäßsystem ist bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt.<sup>14</sup> So kann beispielsweise eine schlecht eingestellte arterielle Hypertonie zu einer hypertensiven Retinopathie führen. Die Klassifikation der hypertensiven Retinopathie basiert auf den Arbeiten von Keith, Wagener und Barker aus dem Jahr 1939.<sup>15</sup> Hierbei kommt es durch eine Verdickung der Gefäßwände, retinalen Mikroischämien und einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke zu den bezeichnenden Funduspathologien im Sinne von Gefäßverengungen, Tortuositas (Gefäßschlängelungen), arteriovenösen Kreuzungszeichen, harten Exsudaten, Cotton-Wool-Herden und Blutungen. Im Endstadium ist die hypertensive Retinopathie charakterisiert durch Papillenödem und Optikusatrophie.<sup>16</sup> Gleichzeitig ist Bluthochdruck, wie bereits beschrieben, ein zentraler Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle. In den vergangenen Jahrzehnten konnte in großen Kohortenstudien ein Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Veränderungen der Retina und einem erhöhten Risiko eines erstmaligen, ischämischen Schlaganfalls gezeigt werden. Diese Assoziation zeigte sich unabhängig von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren.<sup>17</sup> Retinale Gefäßveränderungen konnten zudem mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ischämien<sup>18</sup> und chronischer Niereninsuffizienz<sup>19</sup> in Verbindung gebracht werden. Somit könnten Funduspathologien als Surrogatparameter für generalisierte Mikrozirkulationsstörungen dienen. Die vorgenannten Studien wurden hauptsächlich bei Patient:innen ohne kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte durchgeführt. Im Gegensatz dazu gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die das Langzeitrisiko rezidivierender kardiovaskulärer Ereignisse untersucht haben.<sup>20</sup>

## 1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßveränderungen und dem Risiko nachfolgender vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke untersucht. Hierbei unterteilten wir Fundusfotografien, je nach Ausprägungsgrad der retinalen Pathologien, in verschiedene Fundusgruppen. Wir formulierten die Hypothese, dass Patient:innen mit vermehrt sichtbaren Fundusveränderungen ein höheres Risiko für konsekutive, vaskuläre Ereignisse haben. Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen der INTensified Secondary Prevention intending a Reduction of recurrent Events after TIA and Minor Stroke (INSPIRE-TMS) Studie.<sup>21</sup>



## 2. Methodik

### 2.1 Studienbeschreibung und -population

Die aktuelle Arbeit ist eine Substudie der INSPiRE-TMS Studie. INSPiRE-TMS war eine prospektive, oligozentrische, offen randomisierte Interventionsstudie in welcher der Einfluss einer intensivierten Sekundärprävention bei Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke auf das Risiko zukünftiger, vaskulärer Ereignisse untersucht wurde. In der aktuellen Untersuchung wurden Patient:innen eingeschlossen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin rekrutiert worden waren.<sup>22</sup>

Zusammengefasst wurden zwischen September 2011 und Oktober 2018 Patient:innen mit TIA (definiert als klinische Erholung innerhalb von 24 Stunden, fehlender Diffusionsrestriktion in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und ABCD2  $\geq$  4) oder einem Minor Stroke (NIHSS  $\leq$  3) mit geringer Einschränkung (mRS  $\leq$  2) rekrutiert. Der Studieneinschluss erfolgte innerhalb von 14 Tagen nach Ereignis. Zusätzlich musste bei den Patient:innen mindestens einer der folgenden modifizierbaren, kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen: arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern oder Tabakkonsum. Anschließend wurden die Studienteilnehmer:innen entweder in die intensivierte Sekundärpräventionsgruppe oder die Regelversorgungsgruppe randomisiert. Die intensivierte Sekundärprävention bestand aus bis zu acht zusätzlichen Terminen in der neurologischen Hochschulambulanz. Dabei erfolgte eine Überprüfung der Risikofaktorziewerte, der Medikamentenadhärenz, der Gerinnungseinstellung bei Einnahme von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern sowie die gemeinsame Konsentierung des weiteren Therapieplans. Durch speziell geschulte Neurolog:innen wurde mit den Patient:innen die Pathophysiologie von Schlaganfällen erörtert, die Therapiemotivation durch Feedback- und Motivational Interviewing-Strategien unterstützt sowie ergänzende Angebote wie Raucherentwöhnungskurse besprochen.<sup>22</sup>

Ausschlusskriterien waren: relevante kognitive Beeinträchtigungen (diagnostiziert durch Beurteilung der Orientierung zu Zeit, Ort, Situation und Person sowie des Verhaltens während des Aufklärungsgesprächs), mRS  $>$  2, maligne Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von weniger als 3 Jahren, relevanter Alkohol- oder sonstiger Substanzmissbrauch (außer Tabak) sowie Schlaganfall- oder TIA-Ätiologie ohne Optionen für evidenzbasierte Sekundärprävention (z. B. Dissektion oder Vaskulitis).<sup>21</sup>

## 2.2 Abklärung der Schlaganfallätiologie und der Risikofaktoren

Die Ätiologie des Schlaganfalls wurde gemäß der TOAST-Kriterien nach Abschluss der diagnostischen Verfahren im Krankenhaus bestimmt. Diese beinhalteten eine Bildgebung des Gehirns (MRT oder Computertomographie), eine farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße und ein Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG) über mindestens 24 Stunden, optional auch einem transösophagealen Echokardiographie. Bei Vorliegen von zwei oder mehr konkurrierenden Ursachen, einer unvollständigen diagnostischen Abklärung oder trotz kompletierter Diagnostik weiterhin uneindeutigen Genese wurde der Schlaganfall als ungeklärte Ätiologie eingeordnet.<sup>4</sup> Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung wurde mittels NIHSS und mRS bestimmt. Bei jedem Ambulanztermin wurden die Patient:innen ausführlich hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht sowie bei Follow-Up Visiten über das Auftreten neuer vaskulärer Ereignisse und rezenter Krankenhausaufenthalte befragt (und wenn möglich durch Arztbriefe bestätigt). Diese bestanden aus der Erfassung des Blutdrucks, verschiedener Labormesswerte wie HbA1c, Low-Density-Lipoprotein (LDL), Serumkreatinin und der Quantifizierung des Zigarettenkonsums (Packungsjahre). Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Gewicht (kg) geteilt durch die Körpergröße (m) zum Quadrat berechnet. Anamnestische Angaben zu früheren Schlaganfällen, TIA und Myokardinfarkten wurden durch ein ärztliches Interview erhoben. Die Zielwerte der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)<sup>10</sup> und der European Stroke Organisation (ESO)<sup>23</sup> übernommen. Patient:innen mit symptomatischer, nicht operabler Stenose der Arteria carotis interna oder eines entsprechenden intrakraniellen Gefäßes wurden nach den strengeren Therapiezielen der „Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“ (SAMMPRIS) Studie behandelt.<sup>24</sup> Der Primäre Endpunkt der Studie war das zusammengefasste Auftreten neuer, schwerer, vaskulärer Ereignisse. Diese wurden weiter unterteilt in:

- Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall
- Akutes Koronarsyndrom (ACS) (bestehend aus ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris)
- Tod durch vaskuläres Ereignis (bestätigt durch behördliche Sterbeurkunden)

Zur Erfassung aller Patient:innendaten wurde die elektronische Datenbanksoftware „Research Electronic Data Capture“ (REDCap) verwendet. REDCap ist eine sichere, webbasierte Softwareplattform, die zur Unterstützung der Datenerfassung für Forschungsvorhaben entwickelt wurde. Sie bietet eine intuitive Schnittstelle für die validierte Datenerfassung, Prüfprotokolle für die Nachverfolgung von Datenmanipulationen und Exportverfahren, automatische Exportverfahren in gängigen Statistikformaten und Verfahren für die Datenintegration und Interoperabilität mit externen Quellen.<sup>25</sup>

### 2.3 Fundusfotografie

Digitale Netzhautbilder beider Augen wurden mit einer nichtmydriatischen 45-Grad-Farbfunduskamera (KOWA NM-45, nonmydriatic-alpha) aufgenommen. Die Fundusbilder wurden auf die Papilla nervi optici fokussiert und ohne pharmakologische Dilatation der Pupillen aufgenommen. Um dennoch ein suffizientes Bild des Augenhintergrundes zu erhalten, wurden die Patient:innen über fünf Minuten in einen abgedunkelten Raum gesetzt. Aufgrund der Dunkeldaptation der Pupillen konnte eine ausreichende Bildqualität ohne Verwendung eines Mydriatikums erzielt werden. Anschließend wurde eine Farbfundusfotografie pro Auge in die cloudbasierte Software MedStage (Siemens, Medizinisches Produkt, Klasse IIa, Talkingeyes & More, Erlangen, Deutschland) hochgeladen. Die Bilder wurden von einem erfahrenen Ophthalmologen der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mittels eines standardisierten Protokolls der telemedizinischen Befundungssoftware für Augenhintergrundaufnahmen Talkingeyes (Talkingeyes & More) klassifiziert. Die Retinabilder wurden hierbei bezüglich des Vorhandenseins von fokaler oder generalisierter Verengung der Arteriolen, arteriovenöser Kreuzungszeichen und Rarefizierung der Arteriolen und Venolen ausgewertet (siehe Abbildung 1). Anschließend wurden die Fundusbilder in drei Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 3):<sup>22</sup>

- Keine oder milde vaskuläre Retinopathie
- Moderate vaskuläre Retinopathie
- Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung

Wir schlossen Patient:innen aus der Analyse aus, wenn die Klassifizierung der Retinabilder unterschiedliche Fundusgruppen für das linke und rechte Auge ergaben. Die Zuverlässigkeit der Beurteilung von Fundusfotografien wurde durch den befundenden Ophthalmologen in vorangegangenen Arbeiten untersucht (Cronbachs Alpha-Koeffizient = 0.77).<sup>26</sup>

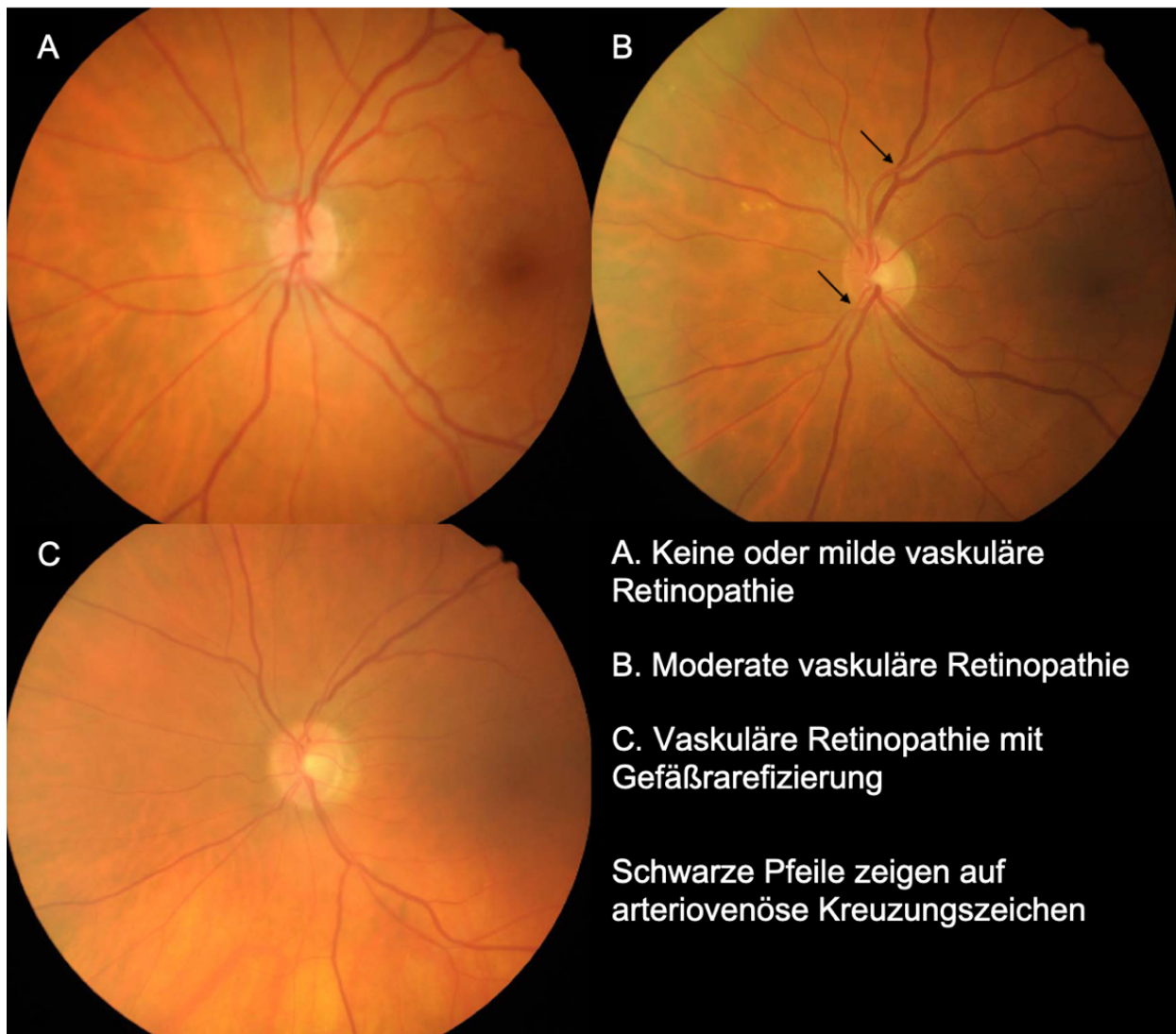


Abbildung 1: Exemplarische Augenhintergrundaufnahmen der Fundusgruppen (eigene Darstellung)

Tabelle 3: Klassifizierung der Fundusgruppen

	<b>Keine oder milde vaskuläre Retinopathie</b>	<b>Moderate vaskuläre Retinopathie</b>	<b>Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung</b>
<b>Verengung der Arteriolen</b>	Fehlend oder altersentsprechend	Leichte bis mäßige Verengung	Schwere Verengung
<b>Arteriovenöse Kreuzungszeichen</b>	Fehlend oder altersentsprechend	Selten	Zahlreiche Kreuzungszeichen
<b>Rarefizierung der Arteriolen und Venolen</b>	Fehlend	Fehlend	Signifikante Rarefizierung

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyszcz et al, 2023<sup>22</sup>

## 2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (IBM, Version 27) durchgeführt. Es erfolgte zunächst die Beschreibung der Patient:innencharakteristika (Alter, Geschlecht, Interventionsarm, BMI), der Eigenschaften des initialen ischämischen Ereignisses (TIA/Minor Stroke, ABCD2, NIHSS, Schlaganfallätiologie nach TOAST), der Patient:innenvorgeschichte (Thrombendarteriektomie (TEA) der Arteria carotis interna, vorangegangene vaskuläre Ereignisse (TIA, Schlaganfall, Myokardinfarkt)), der kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Tabakkonsum) und der Fundusgruppen im gesamten Patient:innenkollektiv sowie in Relation zum Auftreten des primären Outcomes und der einzelnen wiederkehrenden, vaskulären Ereignisse. Bei metrischen Variablen wurde der Durchschnitt und die Standardabweichung (SD) angegeben, bei ordinal skalierten Variablen der Median und der Interquartilabstand (IQR) und bei kategorischen Variablen die absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentwerte. Eine etablierte Methode zur Abschätzung des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Auftreten zukünftiger Ereignisse ist die Cox Regressionsanalyse. Diese wurde in dieser Arbeit ebenfalls verwendet, um den prognostischen Nutzen der Funduspathologien zur Abschätzung des Risikos aller vaskulärer Ereignisse sowie getrennt für wiederkehrenden Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom und vaskulären Tod zu bestimmen. Hierbei wurde die Fundusgruppe „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ als Referenzgruppe gewählt. Anschließend wurde das Modell für die Variablen Alter, Geschlecht, Interventionsarm, BMI, ABCD2, TIA/Minor Stroke, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern,

Tabakkonsum, Schlaganfallätiologie und Carotis-TEA angepasst. Dadurch werden mögliche Konfundierungseffekte, die Einfluss auf die Risikostratifizierung haben, minimiert. Aufgeführt werden die Ergebnisse mit Hazard Ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervallen (CI).

Im Anschluss an die Hauptanalyse führten wir eine post-hoc Analyse in einer Subgruppe von Patient:innen mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus durch. Diese Risikofaktoren haben eine zentrale Bedeutung für das Risiko wiederkehrender vaskulärer Ereignisse und gehören zu den häufigsten Ursachen für mikroangiopathische Veränderungen der Retina.<sup>27</sup> HR und CI konnten nur für jegliche vaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle und vaskulären Tod berechnet werden, da keine ACS in der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ auftraten. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.<sup>22</sup>

## **2.5 Studienregistrierung und Patient:inneneinwilligungen**

Die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin hat die INSPiRE-TMS-Studie genehmigt (EA2/084/11). Von allen Teilnehmer:innen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die INSPiRE-TMS-Studie wurde bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert (Nr. NCT01586702) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Am Studienzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin wurden insgesamt 954 Patient:innen eingeschlossen. Von diesen Patient:innen erhielten 841 eine Fundusfotografie nach Randomisierung. Darüber hinaus wurden 119 Patient:innen wegen ungenügender Bildqualität der Fundusbilder, Studienprotokollverletzungen, unterschiedlicher Klassifizierung der Fundusbilder des linken und rechten Auges sowie fehlender Daten ausgeschlossen. Zusammenfassend gingen die Daten von 722 Patient:innen in die finale Untersuchung ein (siehe Abbildung 2).

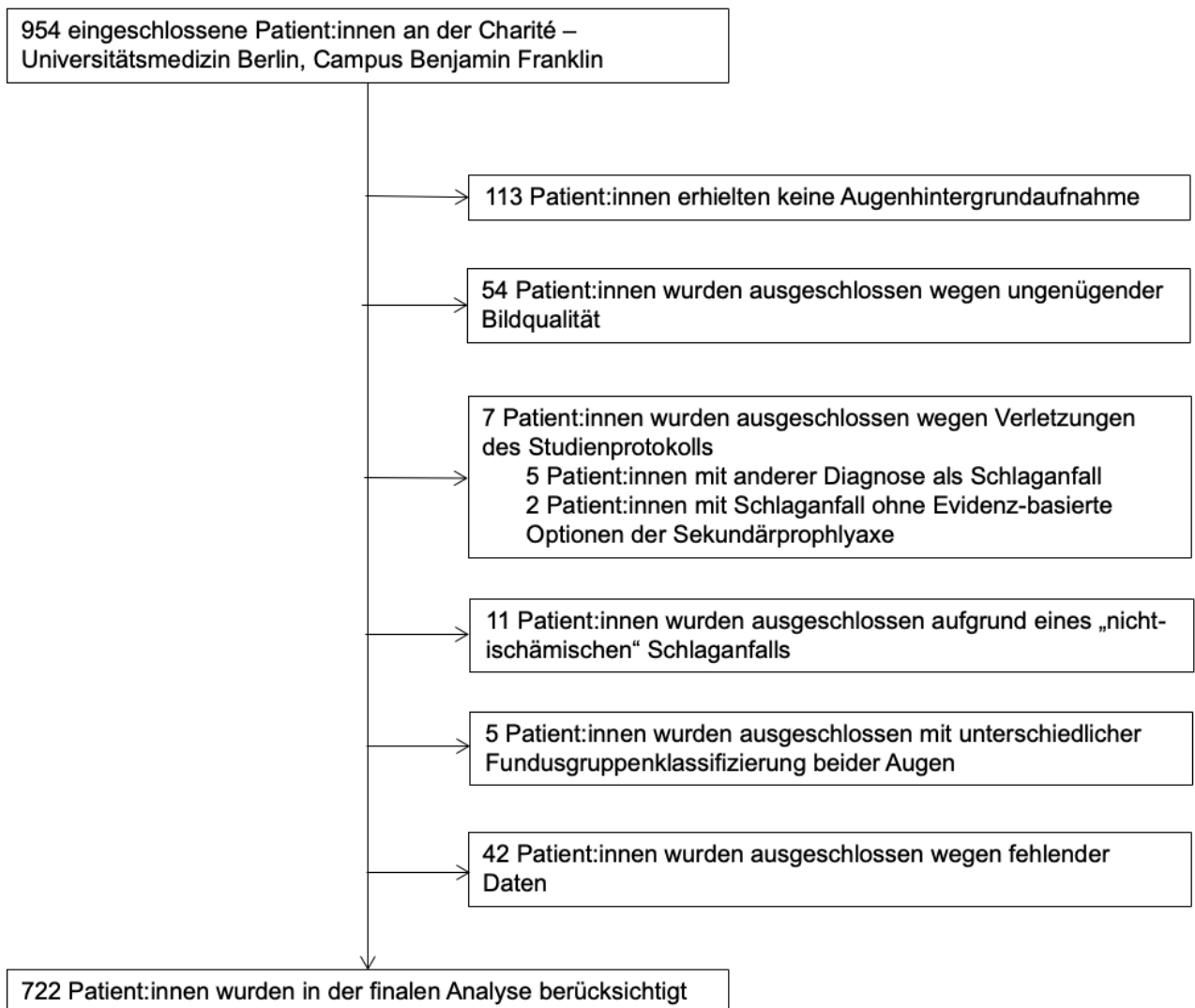


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienkohorte (übersetzt aus Klyscz et al.)<sup>22</sup>

Die Aufschlüsselung der Patient:innencharakteristika und Verteilung der Risikofaktoren getrennt nach den einzelnen, wiederkehrenden, vaskulären Ereignissen sind in Tabelle 4 zu finden.

In der gesamten Studienpopulation betrug das Durchschnittsalter 69 Jahre (SD 10 Jahre), 34.7% waren Frauen und der BMI lag durchschnittlich bei 28 kg/m<sup>2</sup> (SD 4 kg/m<sup>2</sup>). In der Vorgeschichte hatten 3.0% der Patient:innen eine Operation an einer Arteria carotis interna und 16.5% einen vorangegangenen Schlaganfall. 45.2% der Patient:innen hatten als Indexereignis eine TIA, wobei der mediane ABCD2 4 (IQR 4 – 5) betrug. Der mediane NIHSS bei Patient:innen mit Minor Stroke lag bei 1 (IQR 0 – 2) und die häufigste Schlaganfallätiologie nach TOAST war die ungeklärte Genese (62.6%) gefolgt von Kardioembolien (18.4%). Die häufigsten nachgewiesenen, kardiovaskulären Risikofaktoren aller Patient:innen waren Bluthochdruck mit 88.6% und Diabetes mellitus mit 24.1%.

Insgesamt kam es im Verlauf der Studie zu 109 schweren, vaskulären Ereignissen. Diese setzten sich zusammen aus 74 Schlaganfällen (65.4%), 20 ACS (18.3%) und 15 vaskulären Toden (13.1%). Bezüglich der Klassifizierung der Fundusfotografien, wurden 65.5% der Patient:innen als „Moderate vaskuläre Retinopathie“ eingeordnet, 21.5% als „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ und 13.0% als „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“.<sup>22</sup>



Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation aufgeteilt nach vaskulären Ereignissen

	Vaskuläre Ereignisse		Schlaganfall	Akutes Koronar-syndrom	Vaskulärer Tod	
	Gesamt (n=722)	Ja (n=109)	Nein (n=613)	Ja (n=74)	Ja (n=20)	Ja (n=15)
Alter (Jahre), Mittel (±SD)	69 (±10)	70 (±10)	68 (±10)	70 (±10)	70 (±7)	70 (±10)
Geschlecht, n (%)						
weiblich	251 (34.8)	36 (33.0)	215 (35.1)	25 (33.8)	5 (25.0)	6 (40.0)
männlich	471 (65.2)	73 (67.0)	398 (64.9)	49 (66.2)	15 (75.0)	9 (60.0)
Interventionsarm, n (%)						
Regelversorgung	352 (48.8)	57 (52.3)	295 (48.1)	38 (51.4)	12 (60.0)	7 (46.7)
Intensivierte Nachsorge	370 (51.2)	52 (47.7)	318 (51.9)	36 (48.6)	8 (40.0)	8 (53.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mittel (±SD)	28 (±4)	28 (±4)	28 (±4)	28 (±4)	28 (±5)	29 (±4)
ABCD2, Median (IQR)	4 (4-5)	5 (4-6)	4 (4-5)	5 (4-6)	5 (4-5)	4 (4-5)
NIHSS, Median (IQR)†	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-2)
Carotis-TEA, n (%)	22 (3.0)	7 (6.4)	15 (2.4)	3 (4.1)	3 (15.0)	1 (6.7)
Risikofaktoren, n (%)						
Bluthochdruck	640 (88.6)	99 (90.8)	541 (88.3)	67 (90.5)	19 (95.0)	13 (86.7)
Diabetes mellitus	174 (24.1)	37 (33.9)	137 (22.3)	24 (32.4)	7 (35.0)	6 (40.0)
Vorhofflimmern	127 (17.6)	16 (14.7)	111 (18.1)	13 (17.6)	2 (10.0)	1 (6.7)
Rauchen	127 (17.6)	23 (21.1)	104 (17.0)	12 (16.2)	6 (30.0)	5 (33.3)
Index Ereignis, n (%)						
TIA	326 (45.2)	39 (35.8)	287 (46.8)	30 (40.5)	5 (25.0)	4 (26.7)
Minor Stroke	396 (54.8)	70 (64.2)	326 (53.2)	44 (59.5)	15 (75.0)	11 (73.3)
Schlaganfallätiologie, n (%)						
Makroangiopathie	67 (9.3)	13 (11.9)	54 (8.8)	8 (10.8)	4 (20.0)	1 (6.7)
Kardioembolie	133 (18.4)	17 (15.6)	116 (18.9)	11 (14.9)	4 (20.0)	2 (13.3)
Mikroangiopathie	59 (8.2)	11 (10.1)	48 (7.8)	4 (5.4)	6 (30.0)	1 (6.7)
Andere Ätiologie	11 (1.5)	3 (2.8)	8 (1.3)	3 (4.1)	0 (0)	0 (0)
Unbekannte Genese	452 (62.6)	65 (59.6)	385 (63.1)	48 (64.9)	6 (30.0)	11 (73.3)
Vorangegangene vaskuläre Ereignisse, n (%)						
TIA‡	40 (5.7)	11 (10.8)	29 (4.9)	9 (12.9)	0 (0)	2 (14.3)
Schlaganfall§	117 (16.5)	26 (24.8)	91 (15.0)	16 (22.2)	9 (47.4)	1 (7.1)
Myokardinfarkt	57 (8.0)	15 (14.0)	42 (6.9)	7 (9.6)	5 (26.3)	3 (20.0)
Fundusgruppen, n (%)						
Keine oder milde vaskuläre Retinopathie	155 (21.5)	27 (24.8)	128 (20.9)	16 (21.6)	7 (35.0)	4 (26.7)
Moderate vaskuläre Retinopathie	473 (65.5)	60 (55.0)	413 (67.4)	43 (58.1)	7 (35.0)	10 (66.7)
Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung	94 (13.0)	22 (20.2)	72 (11.7)	15 (20.3)	6 (30.0)	1 (6.7)

†Daten verfügbar für 720 Patient:innen, ‡Daten verfügbar für 696 Patient:innen, §Daten verfügbar für 710 Patient:innen, ||Daten verfügbar für 714 Patient:innen

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; IQR, Interquartilsabstand; NIHSS, National Institute of Health stroke scale; SD, Standarddeviation; TEA, Thrombendarteriektomie; TIA, transitorische ischämische Attacke.

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyszcz et al., 2023<sup>22</sup>

Patient:innen in der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ waren im Gegensatz zur restlichen Kohorte durchschnittlich älter (72 Jahre, SD 7 Jahre vs.

68 Jahre, SD 10 Jahre) und hatten öfter einen Minor Stroke als initiales Ereignis bei Studieneinschluss (66.0% vs. 53.2%), welcher häufiger als mikroangiopathisch eingeordnet wurde (12.8% vs. 7.5%). Zudem hatten diese Patient:innen häufiger Bluthochdruck (95.7% vs. 87.6%). Im Gegensatz dazu hatten Patient:innen klassifiziert als „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ häufiger einen Diabetes mellitus (26.5% vs. 23.5%) und waren öfter Tabakraucher (27.7% vs. 14.8%) gegenüber der restlichen Studienpopulation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation aufgeteilt nach Fundusgruppen

	Keine oder milde vaskuläre Retinopathie		Moderate vaskuläre Retinopathie		Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung	
	Ja (n=155)	Nein (n=567)	Ja (n=473)	Nein (n=249)	Ja (n=94)	Nein (n=628)
Alter (Jahre), Mittel (±SD)	64 (±11)	70 (±9)	70 (±10)	67 (±11)	72 (±7)	68 (±10)
Geschlecht, n (%)						
weiblich	59 (38.1)	192 (33.9)	160 (33.8)	91 (36.5)	32 (34.0)	219 (34.9)
männlich	96 (61.9)	375 (66.1)	313 (66.2)	158 (63.5)	62 (66.0)	409 (65.1)
Interventionsarm, n (%)						
Regelversorgung	67 (56.8)	285 (50.3)	235 (49.7)	114 (45.8)	47 (50.0)	305 (51.4)
Intensivierte Nachsorge	88 (43.2)	282 (49.7)	238 (50.3)	135 (54.2)	47 (50.0)	323 (48.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mittel (±SD)	29 (±5)	28 (±4)	28 (±4)	28 (±5)	27 (±4)	28 (±4)
ABCD2, Median (IQR)	4 (3-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	5 (4-6)	4 (4-5)
NIHSS, Median (IQR)†	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Carotis-TEA, n (%)	5 (3.2)	17 (3.0)	13 (2.7)	9 (3.6)	4 (4.3)	18 (2.9)
Risikofaktoren, n (%)						
Bluthochdruck	127 (81.9)	513 (90.5)	423 (89.4)	217 (87.1)	90 (95.7)	550 (87.6)
Diabetes mellitus	41 (26.5)	133 (23.5)	116 (24.5)	58 (23.3)	17 (18.1)	157 (25.0)
Vorhofflimmern	27 (17.4)	100 (17.6)	88 (18.6)	39 (15.7)	12 (12.8)	115 (18.3)
Rauchen	43 (27.7)	84 (14.8)	72 (15.2)	55 (22.1)	12 (12.8)	115 (18.3)
Index Ereignis, n (%)						
TIA	71 (45.8)	255 (45.0)	223 (47.1)	103 (41.4)	32 (34.0)	294 (46.8)
Minor Stroke	84 (54.2)	312 (55.0)	250 (52.9)	146 (58.6)	62 (66.0)	334 (53.2)
Schlaganfallätiologie, n (%)						
Makroangiopathie	16 (10.3)	51 (9.0)	40 (8.5)	27 (10.8)	11 (11.7)	56 (8.9)
Kardioembolie	30 (19.4)	103 (18.2)	88 (18.6)	45 (18.1)	15 (16.0)	118 (18.6)
Mikroangiopathie	8 (5.2)	51 (9.0)	39 (8.2)	20 (8.0)	12 (12.8)	47 (7.5)
Andere Ätiologie	0 (0)	11 (1.9)	11 (2.3)	0 (0)	0 (0)	11 (1.8)
Unbekannte Genese	101 (65.2)	351 (61.9)	295 (62.4)	157 (63.1)	56 (59.6)	396 (63.1)
Vorangegangen vaskuläre Ereignisse, n (%)						
TIA‡	9 (5.8)	31 (5.7)	24 (5.3)	16 (6.6)	7 (7.6)	33 (5.5)
Schlaganfall§	25 (16.2)	92 (16.5)	70 (15.1)	47 (19.0)	22 (23.7)	95 (15.4)
Myokardinfarkt	12 (7.7)	45 (8.1)	37 (7.9)	20 (8.1)	8 (8.6)	49 (7.9)

†Daten verfügbar für 720 Patient:innen, ‡Daten verfügbar für 696 Patient:innen, §Daten verfügbar für 710 Patient:innen, ||Daten verfügbar für 714 Patient:innen

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; IQR, Interquartilsabstand; NIHSS, National Institute of Health stroke scale; SD, Standarddeviation; TEA, Thrombendarteriektomie; TIA, transitorische ischämische Attacke.

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyszcz et al., 2023<sup>22</sup>

### 3.2 Prädiktion wiederkehrender vaskulärer Ereignisse

Es erfolgte zunächst eine Cox Regressionsanalyse, um den Einfluss der Fundusgruppen auf das Auftreten vaskulärer Ereignisse ohne Einbeziehung weiterer Variablen (siehe Tabelle 6) zu untersuchen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (HR für „Moderate vaskuläre Retinopathie“ und „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ im Vergleich zu „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ auf jegliche vaskuläre Ereignisse 1.19, 95% CI 0.75 – 1.89,  $p = 0.469$  und 1.40, 95% CI 0.79 – 2.47,  $p = 0.248$ ).

Tabelle 6: Bivariate Cox Regressionsanalyse des Einflusses der Fundusgruppen auf vaskuläre Ereignisse

	Vaskuläre Ereignisse (N=109)		Schlaganfall (N=74)		Akutes Koronarsyndrom (N=20)		Vaskulärer Tod (N=15)	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Keine oder milde vaskuläre Retinopathie	Referenz		Referenz		Referenz		Referenz	
Moderate vaskuläre Retinopathie	1.19 (0.75-1.88)	0.469	1.55 (0.86-2.78)	0.143	0.51 (0.18-1.47)	0.214	1.00 (0.31-3.21)	0.998
Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung	1.40 (0.79-2.47)	0.248	1.54 (0.76-3.15)	0.234	1.64 (0.55-4.89)	0.374	0.45 (0.05-4.02)	0.474

Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; HR, Hazard Ratio; NIHSS, National Institute of Health stroke scale; TIA, transitorische ischämische Attacke.

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyscz et al., 2023<sup>22</sup>

Anschließend erfolgte die multivariable Anpassung des Regressionsmodells (siehe Tabelle 7). Nach Integration möglicher Einflussvariablen (Alter, Geschlecht, Interventionsarm, BMI, ABCD2, TIA/Minor Stroke, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Tabakkonsum, Schlaganfallätiologie und Carotis-TEA) in die Regressionsanalyse zeigte sich weiterhin kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Fundusgruppen und dem Risiko erneuter vaskulärer Ereignisse. Das HR des Auftretens jeglicher vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit einer „Moderaten vaskulären Retinopathie“ betrug 1.03 (95% CI 0.64 – 1.67,  $p = 0.905$ ) und bei Patient:innen in der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ bei 1.17 (95% CI 0.62 – 2.20,  $p = 0.626$ ) im Vergleich zu Patient:innen mit „Keiner oder milder vaskulärer Retinopathie“.<sup>22</sup> Ebenfalls zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen den Fundusgruppen und den einzelnen vaskulären Ereignissen.<sup>22</sup>

Tabelle 7: Multivariable† Cox Regressionsanalyse des Einflusses der Fundusgruppen auf vaskuläre Ereignisse

	Vaskuläre Ereignisse (N=109)		Schlaganfall (N=74)		Akutes Koronarsyndrom (N=20)		Vaskulärer Tod (N=15)	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Keine oder milde vaskuläre Retinopathie	Referenz		Referenz		Referenz		Referenz	
Moderate vaskuläre Retinopathie	1.03 (0.64-1.67)	0.905	1.40 (0.76-2.57)	0.284	0.32 (0.10-1.03)	0.056	1.05 (0.31-3.54)	0.941
Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung	1.17 (0.62-2.20)	0.626	1.47 (0.66-3.24)	0.346	0.84 (0.22-3.24)	0.802	0.51 (0.05-4.94)	0.558

†Modell adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, ABCD2, Index Event, Interventionsarm, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Rauchen, Schlaganfallätiologie und Carotis-TEA

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; CI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; TEA, Thrombendarteriektomie.

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyszcz et al., 2023<sup>22</sup>

### 3.3 Post-hoc Analyse bei Patient:innen mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus

Zuletzt erfolgte die Quantifizierung des Einflusses mikroangiopathischer Veränderungen der Retina auf das Auftreten erneuter vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus (siehe Tabelle 8). Eine Interaktionsanalyse zwischen diesen Risikofaktoren und den Fundusgruppen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens vaskulärer Rezidive ergab keinen signifikanten Zusammenhang auf das Risiko jeglicher vaskulärer Ereignisse ( $p = 0.342$ ), dafür jedoch auf das Risiko wiederkehrender Schlaganfälle ( $p = 0.006$ ).

Für die Analyse der vorgenannten Subpopulation flossen die Daten von 154 Patient:innen ein. Die Verteilung der Fundusgruppen war ähnlich wie in der Gesamtkohorte: 66.9% „Moderate vaskuläre Retinopathie“, 22.1% „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ und 11.0% „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“. In dieser Subpopulation traten insgesamt 32 vaskuläre Ereignisse auf: 20 Schlaganfälle, 7 ACS und 5 vaskuläre Tode. Für den primären Endpunkt (alle vaskuläre Ereignisse) zeigte sich in der multivariablen Regressionsanalyse (Alter, Geschlecht, BMI, ABCD2, TIA/Minor Stroke, Interventionsarm, Vorhofflimmern, Tabakkonsum, Schlaganfallätiologie und Carotis-TEA) kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad retinaler Veränderungen (HR für „Moderate Vaskuläre Retinopathie“ und „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ im Vergleich zu „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ 0.82, 95% CI 0.32 –

2.13,  $p = 0.685$  und 2.11, 95% CI 0.47 – 9.54,  $p = 0.333$ ). Es zeigte sich jedoch eine statistisch erhöhte Häufigkeit wiederkehrender Schlaganfälle bei Patient:innen klassifiziert als „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ im Vergleich zu Patient:innen in der Fundusgruppe „Keine oder milde vaskuläre Retinopathie (HR 24.14, 95% CI 2.74 – 212.50,  $p = 0.004$ ). Für die anderen vaskulären Ereignisse konnten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachweisen lassen.<sup>22</sup>

Tabelle 8: Post-hoc multivariable Cox Regressionsanalyse in Patient:innen mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus

	Vaskuläre Ereignisse (N=32)†		Schlaganfall (N=20)†		Akutes Koronarsyndrom (N=7)		Vaskulärer Tod (N=5)‡	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Keine oder milde vaskuläre Retinopathie	Referenz		Referenz		Referenz		Referenz	
Moderate vaskuläre Retinopathie	0.82 (0.32-2.13)	0.685	2.56 (0.51-12.91)	0.254	0	0	2.13 (0.17-26.14)	0.554
Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung	2.11 (0.47-9.54)	0.333	24.14 (2.74-212.50)	0.004	0	0	8.15 (0.25-262.14)	0.236

†Modell adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, ABCD2, Index Event, Interventionsarm, Vorhofflimmern, Rauchen, Schlaganfallätiologie und Carotis-TEA

‡Modell adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, ABCD2, Index Event, Interventionsarm, Rauchen und Carotis-TEA

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; CI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; TEA, Thrombendarteriektomie.

Quellenangabe: Tabelle übersetzt aus Klyscz et al., 2023<sup>22</sup>

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Studienresultate

In der vorliegenden Arbeit wurden die Fundusfotografien von Patient:innen aus der IN-SPIRE-TMS Studie ausgewertet. Hierbei konnte in der Gesamtkohorte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Veränderungen der Retina und dem Risiko zukünftiger vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke nachgewiesen werden. Die nachfolgende post-hoc Analyse bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus zeigte eine mögliche Assoziation zwischen ausgeprägten, mikrovaskulären Funduspathologien und rekurrierenden Schlaganfällen.

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Wir stellten a-priori die Hypothese auf, dass Patient:innen mit auf Fundusfotografien sichtbaren mikrovaskulären Veränderungen ein höheres Risiko für zukünftige vaskuläre Ereignisse haben als Patient:innen mit altersentsprechenden Normalbefunden der Retina. Dies konnten wir in unserer Hauptanalyse nicht bestätigen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich daher keine zusätzliche, allgemeine Vorhersagekraft von retinalen Gefäßpathologien aufgeteilt in drei verschiedene Ausprägungsgrade auf das Risiko schwerer, vaskulärer Ereignisse postulieren. In der Subgruppenanalyse bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus konnte sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Hauptanalyse ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen retinalen Veränderungen und der Gesamtheit der zukünftigen vaskulären Ereignissen zeigen. Es fand sich in dieser Subpopulation jedoch eine Assoziation zwischen wiederkehrenden Schlaganfällen und der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“. In dieser post-hoc definierten Kohorte waren somit ausgeprägte mikrovaskuläre Veränderungen der Retina mit einem erhöhten Schlaganfallrezidivrisiko verbunden. Die Aussagekraft dieses Zusammenhangs wird jedoch eingeschränkt durch die erst nachträglich bestimmte Subgruppe und der geringen Fallzahl.

### 4.3 Pathophysiologie retinaler Veränderungen

Mittels der Fundusfotografie lässt sich eine große Anzahl retinaler Gefäßpathologien nachweisen. In dieser Studie entschlossen wir uns, ein leicht anwendbares Klassifizierungssystem für die Kategorisierung von Netzhautbildern in Bezug auf mikrovaskuläre Veränderungen zu evaluieren. Dafür fokussierten wir uns auf wenige, selektierte Parameter: Verengung der Arteriolen, arteriovenöse Kreuzungszeichen und Gefäßrarefizierung. Die Arteriolenverengung beschreibt die Reduktion des Gefäßdurchmessers der Arteriolen im Vergleich zu den Venolen. Bei arteriovenösen Kreuzungszeichen handelt es sich um eine Verjüngung einer Venole an Überkreuzungen mit einer Arteriole. Da an diesen Stellen sich beide Gefäße eine Adventitia teilen, kommt es zu einer Kompression der Venole durch einen erhöhten arteriolen Druck sowie durch eine Hypertrophie der Gefäßwand zu einer Retraktion des vaskulären Zwischenraumes.<sup>28</sup> Diese Zeichen entsprechen einer frühen mikrovaskulären Schädigung der retinalen Gefäße und treten insbesondere bei Patient:innen mit arteriellem Hypertonus auf. Durch eine effektive Risikofaktoreinstellung sind diese Pathologien potenziell noch umkehrbar.<sup>29</sup> Gefäßrarefizierung beschreibt eine Reduktion der sichtbaren Gefäße im Fundusbild und tritt vor allem bei langjährigem Bestehen von Bluthochdruck und Diabetes mellitus auf.<sup>30, 31</sup>

### 4.4 Retinale Gefäßveränderungen und Risiko erstmaliger vaskulärer Ereignisse

Vorangegangene Studien untersuchten fast ausschließlich die Vorhersagekraft retinaler Gefäßpathologien auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient:innen ohne vorangegangene vaskuläre Ereignisse. Die bedeutendste Studie vor diesem Hintergrund wurde 2001 von Wong et al. durchgeführt. In dieser prospektiven Kohortenstudie mit über 10.000 Proband:innen zeigte sich ein von kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Zusammenhang zwischen einer Vielzahl retinaler Gefäßanomalien und dem Auftreten erstmaliger Schlaganfälle.<sup>17</sup> Diese Studie legte den Grundstein für zahlreiche nachfolgende Kohortenstudien, in welchen der Zusammenhang zwischen Fundusveränderungen und erstmaligen Schlaganfällen validiert werden konnten.<sup>32, 33</sup> Diese Studien unterschieden sich insbesondere durch die untersuchten Funduspathologien voneinander. Zusammengefasst ließen sich verschiedene retinale Gefäßpathologien identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten erstmaliger zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert waren.<sup>34</sup>

#### 4.5 Retinale Gefäßveränderungen und rezidivierende vaskuläre Ereignisse

Die Datengrundlage des prognostischen Einflusses von retinalen Gefäßpathologien auf das Risiko wiederkehrender, vaskulärer Ereignisse ist im Gegensatz zu den erstmaligen Ereignissen spärlich. Hervorzuheben ist die prospektive Observationsstudie von De Silva et al. aus 2011, in der 652 Patient:innen mit rezenten, ischämischen Schlaganfällen eingeschlossen wurden.<sup>20</sup> Hier zeigte sich bei Patient:innen mit ausgeprägter Verengung der Arteriolen sowie mit zahlreichen arteriovenösen Kreuzungszeichen im Vergleich zu Patient:innen ohne diese Gefäßanomalien ein statistisch signifikant höheres Risiko für jegliche, nachfolgende vaskuläre Ereignisse und für rezidivierende zerebrovaskuläre Ereignisse. Diese Assoziation bestand auch nach Adjustierung für zahlreiche potenzielle Störvariablen und wurde daher von den Autor:innen als unabhängiger, kardiovaskulärer Risikomarker gewertet. In einer nachfolgenden prospektiven Studie von Zhuo et al. aus 2017<sup>35</sup> und einer Fall-Kontroll-Studie von Yuanyuan et al. aus 2020<sup>36</sup> konnten diese Ergebnisse teilweise bestätigt werden. Den größten Einfluss auf rezidivierende, ischämische Schlaganfälle wurde in diesen Arbeiten jedoch für Exsudate und Blutungen der Retina festgestellt.

Damit stehen die Ergebnisse der Hauptanalyse unserer Evaluation in Kontrast zu vorgeannten Studienresultaten. Dafür lassen sich verschiedene Ursachen postulieren. Zum einen wäre es möglich, dass retinale Gefäßveränderungen keinen Risikomarker für wiederkehrende vaskuläre Ereignisse darstellen. Dagegen spricht jedoch die inzwischen gut belegte Assoziation bei erstmaligen vaskulären Ereignissen. Zudem unterscheidet sich die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren nicht wesentlich zwischen Erstmanifestation eines ischämischen Schlaganfalls und eines Rezidivs.<sup>37</sup>

Eine weitere mögliche Ursache ist, dass die von uns untersuchten qualitativen retinalen Veränderungen (das heißt Verengung der Arteriolen, arteriovenöse Kreuzungszeichen und Gefäßrarefizierung) weniger mit vaskulären Ereignissen assoziiert sind als quantitativ gemessene Parameter. Dem gegenüber steht der in vorangegangenen Studien nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der Netzhautgefäße, Kreuzungszeichen und dem Auftreten vaskulärer Ereignisse.

De Silva et al. spekulierten, dass die Vorhersagekraft retinaler Gefäßpathologien auf das Auftreten vaskulärer Ereignisse wesentlich von den bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren abhängen könnte.<sup>20</sup> Dies ist die wahrscheinlichste Erklärung der negativen Ergebnisse der durchgeführten Studie, da (1) unsere Patient:innenkohorte aufgrund der



Einschlusskriterien mit der Notwendigkeit des Bestehens mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors (Hypertonus, Diabetes mellitus, Tabak rauchen, Vorhofflimmern) insgesamt ein hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse hatte, (2) der Anteil von Patient:innen mit retinalen Gefäßanomalien größer war als in vorangegangenen Arbeiten und (3) aufgrund der sehr guten Risikofaktoreinstellung nur relativ wenige Rezidivereignisse auftraten.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Patient:innen mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus. Diese Erkrankungen sind einzeln betrachtet wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und retinale Veränderungen. Bei gleichzeitigem Vorkommen dieser Erkrankungen kommt es zu synergistischen Effekten sowohl auf das Schlaganfallrezidivrisiko<sup>8</sup> als auch auf die Entstehung von Retinopathien<sup>38</sup>. Vorangegangene Studien bei Patient:innen mit Diabetes mellitus ergaben ein erhöhtes Risiko für das erstmalige Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse abhängig vom Grad der diabetischen Retinopathie.<sup>39</sup> In unserer Hochrisikokohorte sahen wir Hinweise, dass retinale Gefäßveränderungen, welche üblicherweise nicht im Rahmen einer diabetischen Retinopathie auftreten, einen unabhängigen Risikomarker für rezidivierende Schlaganfälle darstellen.

#### **4.6 Stärken der Studie**

Die Stärken dieser Studie sind das prospektive Design eingebettet in eine große Interventionsstudie zur Sekundärprävention von Schlaganfällen. Hervorzuheben ist hierbei, dass dies die bisher größte Untersuchung ist, die den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßveränderungen und rezidivierenden vaskulären Ereignissen untersucht hat. Dies ist besonders bemerkenswert, da die Gesamtzahl der betrachteten Patient:innen höher ist als die zu diesem Thema publizierten retrospektiven Arbeiten. Alle Patient:innen wurden durch spezialisierte Neurolog:innen betreut, welche über eine Spezialisierung zur Behandlung von Schlaganfällen verfügten. Zusätzlich trug diese Studie der zunehmenden Digitalisierung der Medizin bei, indem die Fundusbilder telemedizinisch durch einen erfahrenen Ophthalmologen unabhängig vom vor-Ort versorgenden Team und mittels eines standardisierten Vorgehens ausgewertet wurden.<sup>22</sup>

#### 4.7 Limitationen der Studie

In dieser Studie gibt es einige methodische Limitationen. Die Kategorisierung der retinalen Fotografien in die Fundusgruppen erfolgte anhand qualitativer Parameter. Durch Hinzunahme quantitativer Untersuchungssoftware hätte möglicherweise eine höhere Objektivität erreicht werden können. Um die Datenqualität zu erhöhen, wurden die Fundusbilder von einem erfahrenen Ophthalmologen nach einem standardisierten Verfahren auf der Basis von drei retinalen Pathologien kategorisiert. Ferner wurden 54 Patient:innen aufgrund unzureichender Bildqualität ausgeschlossen. In dieser Kohorte traten insgesamt acht vaskuläre Ereignisse (sechs Schlaganfälle, zwei ACS) auf. Bezüglich der Verteilung der Risikofaktoren zeigte sich in dieser Gruppe eine höhere Prävalenz von Bluthochdruck und eine geringere Anzahl an Rauchern. Bei insgesamt nur geringen Abweichungen und ungefähr gleicher Verteilung der aufgetretenen vaskulären Ereignisse im Vergleich zur Gesamtkohorte, halten wir ein relevantes Bias für unwahrscheinlich. Eine Verbesserung der Bildqualität ließe sich mittels einer medikamentösen Mydriasis erreichen. Dies hätte für die Studienteilnehmer:innen eine zusätzliche Belastung bedeutet, da nach einer medikamentösen Mydriasis eine vorübergehende Visusminderung entsteht und z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr in einem PKW nicht erlaubt ist.<sup>22</sup> Zuletzt ist es wichtig hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Dies liegt zum einen an der geringen Fallzahl der Subgruppe, zum anderen besteht bei wahllosen post-hoc Analysen die Gefahr von „data dredging“. Ein Beispiel hierfür wäre so lange Subgruppenanalysen durchzuführen, bis eine Assoziation ein statistisch signifikantes Ergebnis ergibt. In dieser Studie wurde daher gezielt eine spezifische Subgruppenanalyse durchgeführt, die sich auf den in der Literatur gut beschriebenen, synergistischen Effekt von Diabetes mellitus und arteriellen Hypertonus auf zukünftige vaskuläre Ereignisse und den Progress retinaler Pathologien stützte.<sup>8, 38</sup> Zusätzlich konnte eine statistisch signifikante Interaktion dieser Risikofaktoren nachgewiesen werden.

#### 4.8 Implikationen für Praxis und zukünftige Entwicklungen

Die Funduskopie ist der Goldstandard bei der Evaluation einer hypertensiven<sup>40</sup> bzw. diabetischen Retinopathie<sup>41</sup> als Organschädigung bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus. In Zeiten der fortschreitenden Digitalisierung der Gesellschaft und des Gesundheitswe-

sens können mittels Fundusfotografie der hintere Augenabschnitt telemedizinisch mit vergleichbarer Sensitivität wie die Funduskopie ausgewertet werden.<sup>42</sup> Hiervon könnten beispielsweise ophthalmologisch unterversorgte Regionen besonders profitieren.

Neuartige Analyseverfahren mittels semiautomatisierter Software bieten die Möglichkeit das retinale Gefäßnetzwerk in seiner Gänze zu quantifizieren. Ein Beispiel hierfür bilden „Retinal Fractals“. Mit Hilfe dieser digitalen Parameter können Verzweigungsmuster oder Tortuositas des gesamten retinalen Gefäßnetzes computergestützt berechnet werden. Retrospektive Arbeiten konnten Assoziationen zwischen diesen Messinstrumenten und unter anderem lakunären Schlaganfällen zeigen.<sup>43</sup>

Die jüngsten Analysemöglichkeiten retinaler Fotografien greifen auf „Deep Learning“ Methoden zurück. „Deep Learning“ stellt einen Teilbereich des maschinellen Lernens dar, bei denen Daten durch neuronale Netzwerke ausgewertet werden. Mittels „Deep Learning“ lassen sich sehr große Datenmengen auswerten und zuvor unbekannte Muster entdecken. Vorherige Arbeiten konnten bereits die Nützlichkeit von „Deep Learning“ Algorithmen in der Quantifizierung kardiovaskulärer Risikofaktoren aus Fundusfotografien<sup>44</sup> sowie der Erkennung retinaler Pathologien<sup>45</sup> zeigen. Ob diese neuen Messinstrumente zukünftig eine Relevanz in der klinischen Praxis haben werden, muss durch prospektive Validierungsstudien gezeigt werden.

## 5. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss retinaler Gefäßpathologien auf das Risiko wiederkehrender vaskulärer Ereignisse bei Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke. Hierfür unterteilten wir die Augenhintergrundaufnahmen in verschiedene Funduskategorien gemäß der Ausprägung zuvor festgelegter Netzhautveränderungen (Verengung der Arteriolen, arteriovenöse Kreuzungszeichen, Gefäßrarefizierung). Unsere vorgefasste Hypothese lautete, dass Patient:innen mit dem höchsten Grad an Funduspathologien („Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“) ein höheres Risiko für Schlaganfälle, Myokardinfarkte und vaskuläre Tode haben als Patient:innen mit keinen oder mäßigen retinalen Veränderungen („Keine oder milde vaskuläre Retinopathie“ und „Moderate vaskuläre Retinopathie“). In der multivariaten Regressionsanalyse konnten wir keinen Zusammenhang zwischen den Fundusgruppen und dem Risiko der Gesamtheit nachfolgender vaskulärer Ereignisse finden. Dies galt ebenfalls für die getrennte Untersuchung der einzelnen vaskulären Entitäten. Die anschließende Subgruppenanalyse bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und arteriellen Hypertonus ergab Hinweise für ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko für Patient:innen in der Fundusgruppe „Vaskuläre Retinopathie mit Gefäßrarefizierung“ im Vergleich zu Patient:innen mit „Keine oder milder vaskulärer Retinopathie“. Für die anderen vaskulären Ereignisse konnte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen lassen. Zusammengefasst lässt sich aus unseren Ergebnissen schlussfolgern, dass die in der aktuellen Studie untersuchten retinalen Parameter der Fundusfotografie keinen Zusatznutzen für die allgemein prognostische Risikostratifizierung bei Patient:innen mit TIA oder Minor Stroke hat. Bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und Bluthochdruck ist die Fundusfotografie bereits ein etabliertes diagnostisches Instrument zur frühen Erkennung mikroangiopathischer Veränderungen der Retina im Sinne einer diabetischen oder hypertensiven Retinopathie. Unsere Resultate der post-hoc Analyse deuten darauf hin, dass durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ophthalmolog:innen und Neurolog:innen Fundusaufnahmen in der vorgenannten Hochrisikopopulation zur besseren Abschätzung des Schlaganfallrezidivrisikos herangezogen werden könnten. Perspektivisch könnten Netzhautklassifikationen in vaskuläre Risikoscores eingebunden werden, um eine größere Praxisnähe und klinische Alltagstauglichkeit zu erreichen. Hierdurch würden Behandler:innen und Patient:innen in der Auswahl der adäquaten Sekundärprophylaxe unterstützt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Berlit P. *Klinische neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011.
2. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795-820
3. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607
4. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110
6. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardiovascular radiology and intervention; council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary council on peripheral vascular disease. The american academy of neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293
7. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123
8. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, Anticoli S, Audebert H, Bornstein NM, Caplan LR, Correia M, Donnan GA, Ferro JM, Gongora-Rivera F, Heide W, Hennerici MG, Kelly PJ, Král M, Lin HF, Molina C, Park JM, Purroy F, Rothwell PM, Segura T, Školoudík D, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaut É, Wang Y, Wong LKS. Five-year risk of stroke after tia or minor ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2018;378:2182-2190
9. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292
10. Hamann GF SD, Röther J, Grau A. Deutsche schlaganfall-gesellschaft und deutsche gesellschaft für neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer schlaganfall und transitorische ischämische attacke: Teil 1, s2k- leitlinie. 2022;14.02.2023
11. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.

12. Salmon JF. *Kanski's clinical ophthalmology*. Amsterdam: Elsevier; 2019.
13. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of ophthalmology*. 2001;46:59-80
14. Gunn R. Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases, and (2) of increased arterial tension. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1892;12:124-125
15. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *The American journal of the medical sciences*. 1974;268:336-345
16. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2004;351:2310-2317
17. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: The atherosclerosis risk in communities study. *Lancet*. 2001;358:1134-1140
18. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, McNamara M, Thom SA, Klein R. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension*. 2006;47:975-981
19. Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, Lee J, Sun C, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27:2209-2217
20. De Silva DA, Manzano JJ, Liu EY, Woon FP, Wong WX, Chang HM, Chen C, Lindley RI, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY, Wong MC. Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke. *Neurology*. 2011;77:896-903
21. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, Grau A, Hastrup S, Poppert H, Palm F, Schoene M, Seifert CL, Kandil FI, Weber JE, von Weitzel-Mudersbach P, Wimmer MLJ, Algra A, Amarenco P, Greving JP, Busse O, Kohler F, Marx P, Audebert HJ. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (inspire-tms): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:49-60
22. Klyszcz P, Ihl T, Laumeier I, Steinicke M, Endres M, Michelson G, Audebert HJ. Retinal microvascular signs and recurrent vascular events in patients with tia or minor stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2023
23. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, Heldner MR, Millionis H, Li L, Pezzella FR, Taylor Rowan M, Tiu C, Webb A. European stroke organisation (eso) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7:1-ii
24. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL, Jr., Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365:993-1003
25. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (redcap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377-381

26. Michelson G, Laser M, Muller S, Weber F, Warntges S. [validation of telemedical fundus images from patients with retinopathy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2011;228:234-238
27. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: The hoorn study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:245-251
28. Paques M, Brolly A, Benesty J, Lermé N, Koch E, Rossant F, Bloch I, Girmens JF. Venous nicking without arteriovenous contact: The role of the arteriolar microenvironment in arteriovenous nickings. *JAMA ophthalmology*. 2015;133:947-950
29. Hughes AD, Stanton AV, Jabbar AS, Chapman N, Martinez-Perez ME, Mc GTSA. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26:1703-1707
30. Bosch AJ, Harazny JM, Kistner I, Friedrich S, Wojtkiewicz J, Schmieder RE. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:300
31. Lavia C, Couturier A, Erginay A, Dupas B, Tadayoni R, Gaudric A. Reduced vessel density in the superficial and deep plexuses in diabetic retinopathy is associated with structural changes in corresponding retinal layers. *PloS one*. 2019;14:e0219164
32. Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Wong TY. Retinal microvascular signs and risk of stroke: The multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Stroke*. 2012;43:3245-3251
33. Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. 2005;65:1005-1009
34. Guo S, Yin S, Tse G, Li G, Su L, Liu T. Association between caliber of retinal vessels and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22:16
35. Zhuo Y, Yu H, Yang Z, Zee B, Lee J, Kuang L. Prediction factors of recurrent stroke among chinese adults using retinal vasculature characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:679-685
36. Yuanyuan Z, Jiaman W, Yimin Q, Haibo Y, Weiqu Y, Zhuoxin Y. Comparison of prediction models based on risk factors and retinal characteristics associated with recurrence one year after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104581
37. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent ischemic stroke - a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105935
38. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127:P66-p145
39. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38:398-401
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 esc/esh guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104

41. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2023-03-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000475.
42. Midena E, Marchione G, Di Giorgio S, Rotondi G, Longhin E, Frizziero L, Pilotto E, Parrozzani R, Midena G. Ultra-wide-field fundus photography compared to ophthalmoscopy in diagnosing and classifying major retinal diseases. *Scientific reports*. 2022;12:19287
43. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*. 2010;74:1102-1107
44. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, Peng L, Webster DR. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018;2:158-164
45. Son J, Shin JY, Kim HD, Jung KH, Park KH, Park SJ. Development and validation of deep learning models for screening multiple abnormal findings in retinal fundus images. *Ophthalmology*. 2020;127:85-94



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Klyszcz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Netzhautveränderungen als potenzielle prognostische Marker für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten und Patientinnen mit TIA oder Minor Stroke“ (englisch: „Retinal pathologies are potential prognostic markers for subsequent vascular events in patients with TIA or minor stroke“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Philipp Klyscz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: **Klyscz P**, Ihl T, Laumeier I, Steinicke M, Endres M, Michelson G, Audebert HJ.  
Retinal microvascular signs and recurrent vascular events in patients with TIA or minor stroke.  
Stroke and Vascular Neurology, 2023  
Journal Impact Factor: 9.893

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit bei der Durchführung der Studie im Sinne von Eingabe, Aufarbeitung und Monitoring der schriftlichen Patient:innendaten und der digitalen REDCap Datenbank. Extraktion der Fundusfotografien, Übermittlung und Koordination der Bilddaten an die medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mittels Med-Stage. Export der Rohdaten aus REDCap, Überprüfung auf Vollständigkeit, Plausibilität und Ein- und Ausschlusskriterien aller Personendaten. Im Rahmen der Literaturrecherche eigene Hypothesengenerierung über ursprüngliches Thema hinaus unter Supervision von HJA und TI. Nach statistischer Beratung vollständige Durchführung der statistischen Analyse (Beschreibung Kohortencharakteristika, Regressionsanalysen). Interpretation der Resultate gemeinsam mit HJA und TI. Erstellung aller Tabellen und Abbildungen sowie Schreiben des Manuskripts (Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion). Überarbeitung des Manuskripts nach kritischer Bewertung aller Koautor:innen und Publikation der Arbeit.


---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

# Retinal microvascular signs and recurrent vascular events in patients with TIA or minor stroke

Philipp Klyscz <sup>1</sup>, Thomas Ihl,<sup>1</sup> Inga Laumeier,<sup>1</sup> Maureen Steinicke,<sup>1</sup> Matthias Endres,<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Georg Michelson,<sup>7,8</sup> Heinrich J Audebert<sup>1,2</sup>

**To cite:** Klyscz P, Ihl T, Laumeier I, *et al*. Retinal microvascular signs and recurrent vascular events in patients with TIA or minor stroke. *Stroke & Vascular Neurology* 2023;**0**. doi:10.1136/svn-2022-001784

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/svn-2022-001784>).

GM and HJA are joint senior authors.

Received 15 June 2022  
Accepted 5 February 2023

## ABSTRACT

**Background and purpose** Retinal pathologies are an independent risk factor for ischaemic stroke, but research on the predictive value of retinal abnormalities for recurrent vascular events in patients with prior stroke is inconclusive. We investigated the association of retinal pathologies with subsequent vascular events.

**Methods** In a substudy of the Intensified secondary prevention intending a reduction of recurrent events in TIA and minor stroke patients (INSPIRE-TMS) trial, we enrolled patients with recent transient ischaemic attack (TIA) or minor stroke with at least one modifiable risk factor. Primary outcome was the composite of subsequent vascular events. Retinal photographs were taken at baseline and categorised into three different fundus groups by a telemedically linked ophthalmologist.

**Results** 722 patients participated in the current study and 109 major vascular events occurred. After multivariable adjustments, we did not find a significant association between fundus categories and risk for subsequent vascular events (HRs for moderate vascular retinopathy and vascular retinopathy with vessel rarefaction in comparison to no vascular retinopathy 1.03 (95% CI 0.64 to 1.67),  $p=0.905$  and 1.17 (95% CI 0.62 to 2.20),  $p=0.626$ ). In a selective post hoc analysis in patients with diabetes mellitus and hypertension, patients with vascular retinopathy with vessel rarefaction had a higher risk for recurrent stroke (HR 24.14 (95% CI 2.74 to 212.50),  $p=0.004$ ).

**Conclusions** Retinal changes did not predict major subsequent vascular events in patients with recent TIA or minor stroke. Further studies are needed to examine the utility of fundus photography in assessing the risk of stroke recurrence in patients with diabetes mellitus and hypertension.

## INTRODUCTION

Microvascular changes of the retina have been linked to a higher risk of incidental ischaemic stroke as well as cardiovascular and all-cause mortality independent of long-established risk factors such as arterial hypertension and diabetes mellitus.<sup>1–3</sup>

In particular, associations between retinal changes and cerebrovascular diseases were extensively investigated as the retina embryologically developed from the neural plate and therefore may act as a surrogate for the

### WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Microvascular pathologies are an independent risk factor for incidental ischaemic strokes, but data regarding subsequent vascular events are sparse.

### WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ In patients with recent transient ischaemic attacks (TIA) or minor stroke, the burden of retinal abnormalities was not associated with recurrent vascular events.

### HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ Although we did not show a general association between fundus changes and subsequent vascular events, retinal imaging might be useful in a subset of patients with diabetes and hypertension for identifying those at risk for recurrent ischaemic stroke.

cerebral microvasculature.<sup>4</sup> Furthermore, alterations in retinal vessels might reflect pathologies in the systemic microcirculation of other organs especially in the heart<sup>5</sup> and kidneys.<sup>6</sup> These relationships have been shown predominantly in individuals free of any vascular event.

Patients with recent transient ischaemic attack (TIA) or minor stroke are at particular risk for developing subsequent strokes.<sup>7</sup> In addition, these patients have an increased risk for other cardiovascular events such as myocardial infarction or vascular death.<sup>8</sup> Even though prediction scores, such as the ABCD2 (acronym for age, blood pressure, clinical findings, duration of symptoms and presence or absence of diabetes) score, have shown good predictive value for short-time prognosis after TIA, there remain uncertainties regarding the long-term risk for recurrent adverse events. Fundus photography might offer an additional tool for stratifying those patients, as assessment of the retinal microvasculature might help in predicting future cardiovascular events.<sup>9</sup>

Prior studies mainly focused on predicting major vascular events through fundus



© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

### Correspondence to

Philipp Klyscz;  
philipp.klyscz@charite.de

## Open access



photography in individuals without history of cerebrovascular events.

In this study, we examined the association between certain fundus pathologies and risk for subsequent vascular events after TIA or minor stroke. For a more practical approach, we classified the retinal images using a telemedical grading system in different fundus groups.

The current report is a substudy of the multicentre, secondary prevention Intensified secondary prevention intending a reduction of recurrent events in TIA and minor stroke patients (INSPiRE-TMS) study.<sup>10</sup>

## METHODS

### Study population and design

The INSPiRE-TMS trial was a multicentre two-armed, secondary prevention study examining the effectiveness of a multifaceted support programme for reducing recurrent major vascular events, described in detail elsewhere.<sup>10</sup> In this substudy, patients were included if they were recruited for the trial at the Charité-Universitätsmedizin Berlin—Campus Benjamin Franklin study centre.

In short, patients were recruited between 2011 and 2017 if they had a TIA or minor stroke within 14 days before study inclusion, were independent according to the modified Rankin Scale (mRS) of 2 or below and had an ABCD2 score of 3 or above or an acute ischaemic or haemorrhagic stroke in cerebral imaging. Additionally, eligible patients had to have one modifiable cardiovascular risk factor (ie, arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation or current tobacco smoking). Participants were randomised to either the standard care group or the intensified secondary prevention group, which provided standard care plus a support programme with eight outpatient visits over the first 2 years. During these appointments, risk factor targets were assessed by trained study nurses and stroke physicians. The support programme was based on motivational interviewing.<sup>11</sup> Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools.<sup>12</sup>

Patients with severe cognitive disability, malignant disease with life expectancy of <3 years, a current substance abuse (except for nicotine) and ischaemic stroke or TIA of an aetiology without evidence-based secondary prevention options (eg, dissection or vasculitis) were excluded from the study.

### Assessment of stroke, risk factors and vascular outcomes

Eligible patients were evaluated by a stroke physician. Stroke subgroups were classified according to Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and mRS were used to determine the extent of neurological deficits. Secondary prevention targets for modifiable risk factors were adopted from the guidelines for secondary prevention after stroke of the German Society of Neurology<sup>13</sup> and European Stroke Organisation.<sup>14</sup> Patients with a symptomatic carotid stenosis or unstable symptomatic plaque were treated according the aggressive treatment targets from the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial.<sup>15</sup>

Primary outcome was the composite of major vascular events consisting of subsequent stroke (either ischaemic or haemorrhagic), acute coronary syndrome (including ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris) or vascular death. Data about vascular events were obtained during annual appointments and, if available, confirmed by medical reports. In case of death, death certificates were obtained from local authorities.

### Retinal imaging

Fundus photographs of both eyes were taken after randomisation with a 45-degree non-mydratic colour fundus camera (KOWA NM-45, non-mydratic-alpha) centred at the optic nerve head. Because we refrained from using a mydratic agent to dilate patients' pupils, participants were placed in a darkened room for 5 min prior to the photograph in order to widen pupils through dark adaptation. The images were uploaded to the cloud-based software MedStage (Siemens, Medical Product, class IIa, Talkingeyes & More, Erlangen)<sup>16 17</sup> and saved in the MedStage-patient chart. An experienced senior ophthalmologist (GM from Department of Ophthalmology Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg) classified—using a standardised protocol through the Tele-Ophthalmic Consultation Service Talkingeyes (Talkingeyes & More)—the pictures into three different fundus categories: no or mild vascular retinopathy, moderate vascular retinopathy and vascular retinopathy with vessel rarefaction. The fundus groups were defined by the presence and severity of focal and general arteriolar narrowing, arteriovenous nicking and rarefaction of

**Table 1** Fundus groups specifications

	No or mild vascular retinopathy	Moderate vascular retinopathy	Vascular retinopathy with vessel rarefaction
Arteriolar narrowing	Absent or age-related	Mild to moderate narrowing	Severe narrowing
Arteriovenous nicking	Absent or age-related	Sporadically	Various nickings
Rarefaction of arterioles and venules	Absent	Absent	Significant rarefaction



arterioles and venules (table 1). Prior works of the examiner on the reliability of assessing different retinal pathologies revealed a Cronbach's alpha coefficient of 0.77.<sup>17</sup> Because the left and right eye were examined distinctively, we excluded patients from the analysis if classification for each eye yielded different fundus groups.

### Statistical analysis

SPSS (IBM, V.27) was used for all statistical procedures. Prevalences of risk factors, baseline characteristics and past vascular events were compared between fundus groups. We used Cox regression models to analyse the predictive value of fundus pathologies on risk of vascular events for the primary composite outcome and separated for stroke, acute coronary syndrome and vascular death. We selected the no or mild vascular retinopathy group as the reference category. The model was adjusted for sex, age (years), body mass index (BMI), ABCD2, index event type, study arm, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, current smoking, stroke aetiology according to TOAST and carotid surgery to minimise a bias through possible confounders. HRs and 95% CIs are reported.

Following the main analysis, we carried out a selective subgroup analysis in patients with diabetes mellitus and hypertension. Those cardiovascular diseases are well-established risk factors for incidental vascular events and act synergistically for recurrent ischaemic stroke as expressed in the ABCD2 score<sup>7</sup> and in the CHA2DS2-VASc score.<sup>18</sup> Also, diabetes mellitus and hypertension

are frequent causes for retinal pathologies.<sup>19</sup> An interaction analysis revealed a significant interaction between diabetes mellitus and hypertension and vascular retinopathy with vessel rarefaction on the risk for recurrent ischaemic stroke ( $p=0.006$ ) but not for composite vascular events ( $p=0.342$ ). No statistically significant interaction was shown when testing for the other outcome events. HRs were only computed for composite vascular events, recurrent stroke and vascular deaths because no acute coronary syndromes occurred in the fundus category vascular retinopathy with vessel rarefaction. P values  $<0.05$  were defined as statistically significant.

## RESULTS

### Study population

In total, we enrolled 954 patients at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin study site, of which 841 participants received a fundus photograph. We excluded 119 patients due to ungradable pictures, missing data and study protocol violations at study inclusion (ie, stroke not being most probable diagnosis and missing option for evidence-based secondary prevention). Hence, we included 722 patients in the final analysis (figure 1). Among the 722 subjects included in the final analysis, mean age was 69 years (SD 10 years), 34.8% were female, median ABCD2 was 4 (IQR 4–5) and median NIHSS was 1 (IQR 0–2). Incidental stroke aetiologies according to TOAST were distributed as followed:

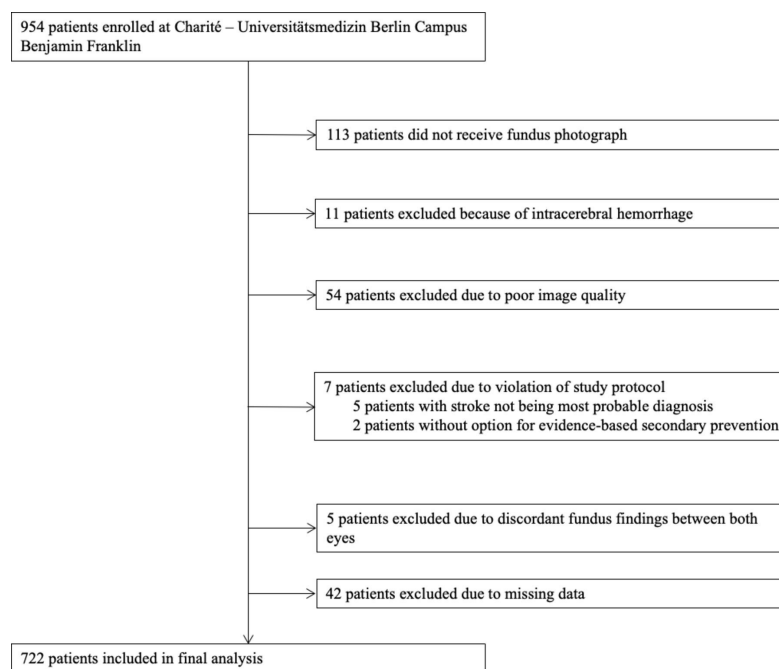


Figure 1 Flow chart.

## Open access

**Table 2** Baseline characteristics for study cohort by composite outcome and vascular events

	Total (n=722)	Composite events		Recurrent stroke	Acute coronary syndrome	Vascular death
		Yes (n=109)	No (n=613)	Yes (n=74)	Yes (n=20)	Yes (n=15)
Age (years), mean ( $\pm$ SD)	69 ( $\pm$ 10)	70 ( $\pm$ 10)	68 ( $\pm$ 10)	70 ( $\pm$ 10)	70 ( $\pm$ 7)	70 ( $\pm$ 10)
Sex, n (%)						
Female	251 (34.8)	36 (33.0)	215 (35.1)	25 (33.8)	5 (25.0)	6 (40.0)
Male	471 (65.2)	73 (67.0)	398 (64.9)	49 (66.2)	15 (75.0)	9 (60.0)
Study arm, n (%)						
Conventional care	352 (48.8)	57 (52.3)	295 (48.1)	38 (51.4)	12 (60.0)	7 (46.7)
Intensified care	370 (51.2)	52 (47.7)	318 (51.9)	36 (48.6)	8 (40.0)	8 (53.3)
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mean ( $\pm$ SD)	28 ( $\pm$ 4)	28 ( $\pm$ 4)	28 ( $\pm$ 4)	28 ( $\pm$ 4)	28 ( $\pm$ 5)	29 ( $\pm$ 4)
ABCD2, median (IQR)	4 (4–5)	5 (4–6)	4 (4–5)	5 (4–6)	5 (4–5)	4 (4–5)
NIHSS, median (IQR)*	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	2 (0–2)
Carotid surgery, n (%)	22 (3.0)	7 (6.4)	15 (2.4)	3 (4.1)	3 (15.0)	1 (6.7)
Vascular risk factors, n (%)						
Hypertension	640 (88.6)	99 (90.8)	541 (88.3)	67 (90.5)	19 (95.0)	13 (86.7)
Diabetes mellitus	174 (24.1)	37 (33.9)	137 (22.3)	24 (32.4)	7 (35.0)	6 (40.0)
Atrial fibrillation	127 (17.6)	16 (14.7)	111 (18.1)	13 (17.6)	2 (10.0)	1 (6.7)
Smoking	127 (17.6)	23 (21.1)	104 (17.0)	12 (16.2)	6 (30.0)	5 (33.3)
Index event, n (%)						
TIA	326 (45.2)	39 (35.8)	287 (46.8)	30 (40.5)	5 (25.0)	4 (26.7)
Minor stroke	396 (54.8)	70 (64.2)	326 (53.2)	44 (59.5)	15 (75.0)	11 (73.3)
Stroke aetiology, n (%)						
Large vessel atherosclerosis	67 (9.3)	13 (11.9)	54 (8.8)	8 (10.8)	4 (20.0)	1 (6.7)
Cardioembolism	133 (18.4)	17 (15.6)	116 (18.9)	11 (14.9)	4 (20.0)	2 (13.3)
Small vessel disease	59 (8.2)	11 (10.1)	48 (7.8)	4 (5.4)	6 (30.0)	1 (6.7)
Other aetiology	11 (1.5)	3 (2.8)	8 (1.3)	3 (4.1)	0 (0)	0 (0)
Undetermined cause	452 (62.6)	65 (59.6)	385 (63.1)	48 (64.9)	6 (30.0)	11 (73.3)
Previous vascular event, n (%)						
TIA†	40 (5.7)	11 (10.8)	29 (4.9)	9 (12.9)	0 (0)	2 (14.3)
Stroke‡	117 (16.5)	26 (24.8)	91 (15.0)	16 (22.2)	9 (47.4)	1 (7.1)
Myocardial infarction§	57 (8.0)	15 (14.0)	42 (6.9)	7 (9.6)	5 (26.3)	3 (20.0)
Fundus groups, n (%)						
No or mild vascular retinopathy	155 (21.5)	27 (24.8)	128 (20.9)	16 (21.6)	7 (35.0)	4 (26.7)
Moderate vascular retinopathy	473 (65.5)	60 (55.0)	413 (67.4)	43 (58.1)	7 (35.0)	10 (66.7)
Vascular retinopathy with vessel rarefaction	94 (13.0)	22 (20.2)	72 (11.7)	15 (20.3)	6 (30.0)	1 (6.7)

\*Data available for 720 patients.

†Data available for 696 patients.

‡Data available for 710 patients.

§Data available for 714 patients.

ABCD2, age, blood pressure, clinical findings, duration of symptoms and presence or absence of diabetes; BMI, body mass index; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; TIA, transient ischaemic attack.

9.3% large vessel atherosclerosis, 18.4% cardioembolic, 8.2% small vessel disease, 1.5% other causes and 62.6% undetermined aetiology (6.5% competing causes, 24.3% no potential cause, 31.1% incomplete diagnostics, 38.1% unknown reasons).

The baseline characteristics and distribution of cardiovascular risk factors separated for the different outcome events are shown in [table 2](#). In total, 109 vascular events occurred during the course of the trial. Most of these events were subsequent strokes (n=74, 65.4%), followed



by acute coronary syndromes (n=20, 18.3%) and vascular deaths (n=15, 13.1%). The majority of the examined retinas were classified as moderate vascular retinopathy (65.5%), followed by no or mild vascular retinopathy (21.5%) and vascular retinopathy with vessel rarefaction (13.0%).

Vascular risk factors between fundus groups were distributed as follows (online supplemental table 1). Patients classified as vascular retinopathy with vessel rarefaction had the highest rates of hypertension. Furthermore, these patients were older and their index event was classified more often as small vessel disease compared with the rest of the cohort. On the other hand, patients with no or mild vascular retinopathy were more often affected by diabetes mellitus and were more frequently tobacco smokers.

### Subsequent vascular events in all patients

Bivariate Cox regression analysis did not yield a significant predictive value between fundus groups and any subsequent vascular event (HR for moderate vascular retinopathy and vascular retinopathy with vessel rarefaction in comparison with no fundus changes 1.19 (95% CI 0.75 to 1.88), p=0.469 and 1.40 (95% CI 0.79 to 2.47), p=0.248, respectively). HRs for different outcomes are shown in the online supplemental table 2.

After adjusting the model for age, sex, BMI, ABCD2, index event type, study arm, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, current smoking, stroke aetiology and carotid surgery, there was no independent association between fundus categories and the composite of vascular events or any subcategory of recurrent vascular events (table 3). HR for subsequent composite vascular events in patients with moderate vascular retinopathy was 1.03 (95% CI 0.64 to 1.67), p=0.905 compared with patients that lacked retinal lesions (ie, no or mild vascular retinopathy). In patients with vascular retinopathy with vessel rarefaction, HR was 1.17 (95% CI 0.62 to 2.20), p=0.626 compared with patients classified as no or mild vascular retinopathy.

### Subsequent vascular events in patients with diabetes mellitus and hypertension

In a post hoc analysis, we investigated the association between fundus pathologies and recurrent vascular events in patients diagnosed with diabetes mellitus and hypertension (table 4 and online supplemental table 3).

In total, 154 patients had a diagnosis of both arterial hypertension and diabetes mellitus. Most of these patients were classified as moderate vascular retinopathy (66.9%), followed by no or mild vascular retinopathy (22.1%), and vascular retinopathy with vessel rarefaction (11.0%), respectively. Subsequent vascular events in this subgroup were distributed as follows: 20 (62.5%) recurrent strokes, 7 (21.9%) acute coronary syndromes and 5 (15.6%) vascular deaths.

In line with our main findings, in patients with diabetes mellitus and hypertension the Cox proportional hazards

**Table 3** Cox proportional hazards with multivariable adjustments\* in all patients

	Composite events (n=109)		Recurrent stroke (n=74)		Acute coronary syndrome (n=20)		Vascular death (n=15)	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
No or mild vascular retinopathy	Reference		Reference		Reference		Reference	
Moderate vascular retinopathy	1.03 (0.64 to 1.67)	0.905	1.40 (0.76 to 2.57)	0.284	0.32 (0.10 to 1.03)	0.056	1.05 (0.31 to 3.54)	0.941
Vascular retinopathy with vessel rarefaction	1.17 (0.62 to 2.20)	0.626	1.47 (0.66 to 3.24)	0.346	0.84 (0.22 to 3.24)	0.802	0.51 (0.05 to 4.94)	0.558

\*Model adjusted for age, sex, BMI, ABCD2, index event type, randomisation arm, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, current smoking, stroke aetiology and carotid surgery. ABCD2, age, blood pressure, clinical findings, duration of symptoms and presence or absence of diabetes; BMI, body mass index.



**Table 4** Post hoc analysis: Cox proportional hazards with multivariable adjustments in patients with diabetes mellitus and hypertension

	Composite events (n=32)*		Recurrent stroke (n=20)*		Acute coronary syndrome (n=7)		Vascular death (n=5)†	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
No or mild vascular retinopathy	Reference		Reference		Reference		Reference	
Moderate vascular retinopathy	0.82 (0.32 to 2.13)	0.685	2.56 (0.51 to 12.91)	0.254	0	0	2.13 (0.17 to 26.14)	0.554
Vascular retinopathy with vessel rarefaction	2.11 (0.47 to 9.54)	0.333	24.14 (2.74 to 212.50)	0.004	0	0	8.15 (0.25 to 262.14)	0.236

\*Model adjusted for age, sex, BMI, ABCD2, index event type, randomisation arm, atrial fibrillation, current smoking, stroke aetiology and carotid surgery.

†Model adjusted for age, sex, BMI, ABCD2, index event type, randomisation arm, current smoking and carotid surgery.

ABCD2, age, blood pressure, clinical findings, duration of symptoms and presence or absence of diabetes; BMI, body mass index.

after multivariable adjustments (ie, age, sex, BMI, ABCD2, index event type, study arm, atrial fibrillation, current smoking, stroke aetiology and carotid surgery) did not show a statistically significant association between fundus changes and the composite of vascular events (HR for vascular retinopathy with vessel rarefaction compared with no or mild vascular retinopathy 2.11 (95% CI 0.47 to 9.54),  $p=0.333$ ). When examining the possible relationship between fundus groups and different outcome events, we found a statistically significant association between vascular retinopathy with vessel rarefaction and an elevated risk for recurrent stroke compared with patients with no or mild vascular retinopathy (HR 24.14 (95% CI 2.74 to 212.50),  $p=0.004$ ) but not for vascular death (HR 8.15 (95% CI 0.25 to 262.14),  $p=0.236$ ).

## DISCUSSION

In this substudy of the INSPiRE-TMS trial of patients with TIA or minor stroke, no independent association was found between retinal pathologies categorised into different severity levels and the risk for subsequent vascular events. Retinal pathologies were also not correlated with single major vascular events, that is, recurrent stroke, acute coronary syndrome and vascular death.

Different retinal parameters and their association with the risk of major vascular events have already been studied in several aspects. In our study, we focused on fundus parameters which are relatively easy to assess by a telemedical approach: arteriolar narrowing, arteriovenous nicking and vessel rarefaction. Arteriolar narrowing describes a tapering of arterioles width compared with venules. Arteriovenous nicking is characterised by a reduction of vessel diameters before and after arteriovenous junctions. Vessel rarefaction represents an overall reduction of vessel density in the retina. These pathologies of the retinal microvasculature can be observed in patients with hypertension and diabetes mellitus.

Our goal was to establish an easy and quick-to-learn classification system of the retina in order to standardise fundus photographs. Therefore, we only used a limited set of parameters to keep the grading as simple as possible. We hypothesised that patients with no or mild vascular retinopathy, who only had marginally changes of the retina, would have a low risk for recurrent vascular events. Contrarily, we speculated that patients with a decent load of retinal pathologies as in the moderate vascular retinopathy group or a high burden of retinal changes as in the vascular retinopathy with vessel rarefaction group would be more likely to be affected by subsequent vascular events.

Data regarding the usefulness of retinal imaging in predicting recurrent vascular events are sparse because most of the studies on predictive value of retinal pathologies were conducted in patients who had not experienced a cerebrovascular event. The most relevant study examining a possible association between fundus changes and recurrent events was published by De Silva *et al.* In a





prospective cohort study with 652 patients with ischaemic stroke, arteriovenous nicking and severe focal arteriolar narrowing were associated with an elevated risk for recurrent cerebrovascular event.<sup>9</sup> These findings were confirmed by Zhuo *et al.*<sup>20</sup> Furthermore, Yuanyuan *et al* identified retinal haemorrhages and exsudates as additional predictors for subsequent strokes.<sup>21</sup> On the other hand, a Swedish retrospective cohort study found no association between the presence of diabetic retinopathy and stroke recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus.<sup>22</sup>

In contrast to previous studies, we did not find an independent predictive value of arteriolar narrowing, arteriovenous nicking or vessel rarefaction stratified in different severity categories for the risk of recurrent events. Because all our patients had a TIA or minor stroke as an index event and presence of a cardiovascular risk factor (ie, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation or smoking) was obligatory for study inclusion, our patient cohort had a higher vascular risk than patients in prior reports. Therefore, we also observed higher prevalence of fundus changes. Hence, a possible explanation for our findings might be that the predictive value of retinal parameters depends on the burden of cardiovascular comorbidities as proposed by De Silva *et al.*<sup>9</sup>

Even though we did not assess parameters of diabetic retinopathy, a post hoc analysis in patients with diabetes mellitus and hypertension revealed a significant association between retinal changes and risk for subsequent ischaemic stroke. Non-proliferative diabetic retinopathy is defined by the presence of microaneurysms, cotton wool spots (nerve fibre layer infarcts), haemorrhages, hard exudates and intraretinal microvascular abnormalities (ie, shunt-vessels or neovascularisations within the retina). Neovascularisations mark the transition to proliferative diabetic retinopathy and therefore a progressive disease status. Previous research showed that both mild<sup>23</sup> and severe<sup>24</sup> diabetic retinopathy predict incident ischaemic stroke, but recent results regarding patients with diabetic retinopathy and stroke recurrence were inconclusive.<sup>22,25</sup> Furthermore, patients with hypertension have an elevated risk for incidental vascular events if retinopathy signs were present.<sup>26</sup> The results of the post hoc analysis might implicate that retinal changes (ie, arteriolar narrowing, arteriovenous nicking, vessel rarefaction), which are not directly linked to diabetic retinopathy, are an independent predictor for subsequent stroke in patients with diabetes with hypertension. The synergistic effect of hypertension and diabetes mellitus on the risk for recurrent ischaemic stroke<sup>7</sup> (as expressed in the ABCD2 and CHA2D2S-VASc scores) and on the progression on retinopathy<sup>27</sup> has been widely accepted. It therefore seems plausible that these patients have an additional risk for subsequent vascular events when severe fundus changes are present.

The strengths of the present study are its prospective design as part of a randomised trial, standardised evaluation of stroke through trained stroke physicians and

the standardised and independent evaluation of fundus images by an experienced senior ophthalmologist using a telemedical approach. This study is the largest investigation, in terms of number of patients, to examine the association between retinal changes and recurrent vascular events.

Our study has some limitations that need to be discussed. For the definitions of the fundus groups, we only used qualitative parameters. Qualitative parameters might have a lower inter-rater reliability than quantitative parameters. We tried to minimise a potential bias by focusing on just three essential parameters and applying a standardised protocol. In order to increase concordance, only one experienced ophthalmologist graded the images. Also, as the results from the subgroup analysis were derived from a post hoc analysis, these associations need to be treated with caution. We therefore cannot rule out that the reported associations are due to chance. Larger prospective cohort studies are needed to confirm these results. At last, because an uneven distribution of risk factor control between fundus groups might bias the results, we assessed the achievement of secondary prevention targets (online supplemental tables 4-6). Overall, there were no major differences in secondary prevention targets through all examined follow-ups apart from achievements of blood pressure targets and proportion of smokers.

In this prospective study in patients with recent TIA or minor stroke, we did not find an independent correlation between retinal pathologies stratified into different severity categories and risk for vascular events. A post hoc analysis in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension hints towards an increased risk for recurrent ischaemic stroke in these patients with severe fundus changes. Further studies are needed to examine the predictive value of non-diabetic retinopathy signs for future vascular events.

#### Author affiliations

<sup>1</sup>Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Center for Stroke Research Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>4</sup>Excellence Cluster NeuroCure, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>5</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases, partner site Berlin, Germany

<sup>6</sup>German Center for Cardiovascular Research, partner site Berlin, Germany

<sup>7</sup>Ophthalmology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Medizinische Fakultät, Erlangen, Germany

<sup>8</sup>Talkingeyes & More GmbH, Erlangen, Germany

**Contributors** GM and HJA contributed equally to the manuscript as last author. PK was responsible for analysing and interpreting the data, as well as writing and drafting the manuscript. TI participated in trial management, analysing the data, revising the manuscript and gave important intellectual input. IL participated in trial design and management. MS participated in trial management. ME participated in funding acquisition, trial conduct and gave critical input to the manuscript. GM and HJA were the principal investigators of the study and participated in drafting and editing the manuscript. GM conceptualised and designed the study, was responsible for analysing the data and interpreted the results. HJA was responsible for study design, funding acquisition, trial conduct, quality management and analysing and interpreting the result. HJA was the guarantor of the study.

## Open access



**Funding** The INSPIRE-TMS trial was funded by the German Federal Ministry of Education and Research, Pfizer and German Stroke Foundation.

**Competing interests** PK, TI, IL, MS declare no disclosures or competing interest. ME reports grants from Bayer and fees paid to the Charité from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Daiichi Sankyo, Amgen, GSK, Sanofi, Covidien, Novartis, Pfizer, all outside the submitted work. GM reports grants from Bayer, outside the submitted work. HJA has received funding from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), the Federal Ministry of Research and Education (BMBF) and the German Innovation Fund for other projects. He reports personal fees from AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Novo Nordisk, Pfizer and Sanofi.

**Patient consent for publication** Consent obtained directly from patient(s).

**Ethics approval** This study was approved by Charité Berlin ethics committee (EA2/084/11). Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data availability statement** Data are available on reasonable request. The data supporting the findings in the present study are available from the principal investigator (heinrich.audebert@charite.de) on reasonable request.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## ORCID iD

Philipp Klyscz <http://orcid.org/0000-0003-0058-2365>

## REFERENCES

- Wong TY, Klein R, Couper DJ, *et al*. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis risk in Communities study. *The Lancet* 2001;358:1134–40.
- Wong TY, Klein R, Nieto FJ, *et al*. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: A population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110:933–40.
- Fisher DE, Jonasson F, Klein R, *et al*. Mortality in older persons with retinopathy and concomitant health conditions: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study. *Ophthalmology* 2016;123:1570–80.
- Goto I, Katsuki S, Ikui H, *et al*. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke* 1975;6:263–9.
- Witt N, Wong TY, Hughes AD, *et al*. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension* 2006;47:975–81.
- Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, *et al*. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens* 2009;27:2209–17.
- Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, *et al*. Five-Year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:2182–90.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, *et al*. Long-Term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098–104.
- De Silva DA, Manzano JF, Liu EY, *et al*. Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:896–903.
- Ahmadi M, Laumeier I, Ihi T, *et al*. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (inspire-tms): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:49–60.
- Irewall A-L, Ögren J, Bergström L, *et al*. n.d. Nurse-Led, telephone-based, secondary preventive follow-up after stroke or transient ischemic attack improves blood pressure and LDL cholesterol: results from the first 12 months of the randomized, controlled nailed stroke risk factor trial. *PLoS ONE*;10:e0139997.
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, *et al*. The redcap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
- Endres MD, Rother J, Behnke M. Leitlinien der dgn: sekundärprophylaxe ischämischer schlaganfall und transitorische ischämische attacke. 2015.
- Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al*. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993–1003.
- Michelson G, Groh M, Groh MJ, *et al*. Telemedical-supported screening of retinal vessels ("talking eyes") [telemedical-supported screening of retinal vessels ("talking eyes)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:319–25.
- Michelson G, Laser M, Müller S, *et al*. Validation of telemedical fundus images from patients with retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228:234–8.
- Lip GYH, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010;123:484–8.
- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, *et al*. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245–51.
- Zhuo Y, Yu H, Yang Z, *et al*. Prediction factors of recurrent stroke among chinese adults using retinal vasculature characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:679–85.
- Yuanyuan Z, Jiaman W, Yimin Q, *et al*. Comparison of prediction models based on risk factors and retinal characteristics associated with recurrence one year after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104581.
- Hjelmgren O, Strömberg U, Gellerman K, *et al*. Does retinopathy predict stroke recurrence in type 2 diabetes patients: a retrospective study? *PLoS ONE* 2019;14:e0210832.
- Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, *et al*. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the japan diabetes complications study. *Ophthalmology* 2013;120:574–82.
- Cheung N, Rogers S, Couper DJ, *et al*. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007;38:398–401.
- Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, *et al*. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the elixa: the importance of disease duration. *J Diabetes Res* 2018;2018:1631263.
- Cheung CY, Bioussé V, Keane PA, *et al*. Hypertensive eye disease. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:14.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, *et al*. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020;127:66–145.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Komplette Publikationsliste

Ihl T, Ahmadi M, Laumeier I, Steinicke M, Ferse C, **Klyscz P**, Endres M, Hastrup S, Poppert H, Palm F, Kandil FI, Weber JE, von Weitzel-Mudersbach P, Wimmer MLJ, Audebert HJ, Patient-Centered Outcomes in a Randomized Trial Investigating a Multi-Modal Prevention Program after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: The INSPIRE-TMS Trial. *Stroke*. 2022 (IF: 10.170)

Asseyer S, Asgari N, Bennett J, Bialer O, Blanco Y, Bosello F, Camos-Carreras A, Carnero Contentti E, Carta S, Chen J, Chien C, Chomba M, Dale RC, Dalmau J, Feldmann K, Flanagan EP, Froment Tilikete C, Garcia-Alfonso C, Havla J, Hellmann M, Kim HJ, **Klyscz P**, Konietschke F, La Morgia C, Lana-Peixoto M, Leite MI, Levin N, Levy M, Llufriu S, Lopez P, Lotan I, Lugaresi A, Marignier R, Mariotto S, Mollan SP, Ocampo C, Cosima Oertel F, Olszewska M, Palace J, Pandit L, Peralta Uribe JL, Pittock S, Ramanathan S, Rattanathamsakul N, Saiz A, Samadzadeh S, Sanchez-Dalmau B, Saylor D, Scheel M, Schmitz-Hübsch T, Shifa J, Siritho S, Sperber PS, Subramanian PS, Tiosano A, Vaknin-Dembinsky A, Mejia Vergara AJ, Wilf-Yarkoni A, Zarco LA, Zimmermann HG, Paul F, Stiebel-Kalish H. The Acute Optic Neuritis Network (ACON): Study protocol of a non-interventional prospective multicenter study on diagnosis and treatment of acute optic neuritis. *Frontiers in Neurology*. 2023 (IF: 4.086)

**Klyscz P**, Ihl T, Laumeier I, Steinicke M, Endres M, Michelson G, Audebert HJ. Retinal microvascular signs and recurrent vascular events in patients with tia or minor stroke. *Stroke and Vascular Neurology*. 2023 (IF: 9.893)

## Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Menschen, die mich in den vergangenen Jahren bei meiner Dissertation unterstützt haben:

Als erstes danke ich meinem Betreuer Prof. Dr. med. Heinrich Audebert für die Möglichkeit der Promotion, der Supervision und des Mentorings während der letzten Jahre.

Zudem bedanke ich mich herzlich bei Dr. med. Thomas Ihl, der mit seinen zahlreichen Ratschlägen und hilfreichem Feedback maßgeblich an dieser Arbeit beteiligt war.

Ich danke ferner allen bei INSPIRE-TMS involvierten Kollegen, besonders Dr. med. Inga Laumeier, Sabine Wunderlich und Gabriela May, ohne deren Mithilfe diese Promotion nicht zustande gekommen wäre. Allen Koautor:innen danke ich für die wertvolle konstruktive Kritik zum Manuskript der Veröffentlichung. Darüber hinaus danke ich allen Teilnehmer:innen der Studie, ohne sie wäre das Projekt nicht möglich gewesen.

Aus meinem privaten Umfeld danke ich zunächst Janis Sonnemann, der mit seinen klugen Tipps stets ein wichtiger Ansprechpartner für mich war. Außerdem danke ich Theresa Liesnig, Tobias Rosenthal und allen anderen Freunden und Freundinnen, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Zuletzt danke ich meiner Familie: Meinen Eltern, ohne die das Humanmedizinstudium nicht möglich gewesen wäre und die durchweg Verständnis für mein Engagement aufgebracht haben. Vielen Dank an alle, die mich auf diesen Weg begleitet haben. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen!