

## IV Grundlagen

Viele wichtige Lebensvorgänge unterliegen einer bestimmten Periodizität. Der Schrittmacher bzw. Zeitgeber zur Steuerung der Vorgänge kann zum einen im Individuum selbst liegen und durch Ausschüttung beispielsweise hormoneller Mediatoren die Regulation biologischer Vorgänge wie Reproduktion und Wachstum beeinflussen bzw. bedingen. Zum anderen werden durch die Umgebungsbedingungen (Temperatur, Helligkeit) die internen Zeitgeber mit diesen synchronisiert<sup>6</sup>.

Allfälliges Beispiel für den rhythmischen Ablauf biologischer Vorgänge ist der Schlaf-Wach-Rhythmus: Unter Dauerdunkel-Bedingungen, also unter Ausschaltung des wahrscheinlich wichtigsten exogenen Schrittmachers, findet sich beim Menschen für den Schlaf-Wach-Rhythmus eine freilaufende Periodik von etwas mehr als 24 Stunden. Weitere eigenständige Rhythmen mit jeweils spezifischer Periodendauer finden sich unter Dauerdunkel-Bedingungen für die Körpertemperatur, den Blutdruck, die Atemfrequenz und die Herzfrequenz. Diese Messgrößen werden durch übergeordnete interne Zeitgeber bzw. durch die äußeren Zeitgeber ebenfalls synchronisiert bzw. die einzelnen Oszillatoren werden miteinander gekoppelt. Neben den circadianen Rhythmen finden sich auch deutlich kürzere Rhythmen mit einer jeweils spezifischen Periodendauer von zum Beispiel 60-120 Minuten bzw. 3-5 Minuten für die Cortisolausschüttung bzw. die Ausschüttung der Gonadotropine sowie saisonale Rhythmen<sup>7</sup>.

Für viele Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass der Zeitpunkt ihrer Manifestation ebenfalls spezifischen Rhythmen unterliegt: Charakteristisch für einige Untergruppen des Asthmas ist die Manifestation von Asthmaanfällen in den frühen Morgenstunden, Magenulzera werden vorzugsweise in der frühen Schlafphase symptomatisch, Migräneanfälle treten vorwiegend beim Erwachen aus dem Nachtschlaf bzw. zu Beginn der Tagesaktivität auf, typisch für die Prinzmetal Angina ist die Manifestation während des Schlafs, für das Auftreten von Herzinfarkten ist das Risiko in den ersten Stunden nach dem morgendlichen Aufstehen um das Dreifache erhöht<sup>8</sup>.

### IV.1 Definitionen

Die zerebrovaskulären Erkrankungen umfassen die ischämischen Hirninfarkte, die Hirnblutungen, die Subarachnoidalblutungen und die Sinusvenenthrombosen. Der ischämische Hirninfarkt lässt sich in verschiedene Verlaufsformen unterteilen: die transitorisch ischämische Attacke (TIA), das reversible ischämische neurologische Defizit (RIND) und den manifesten Hirninfarkt. Definitionsgemäß<sup>9</sup> bildet sich die neurologische Symptomatik der TIA und des RINDs innerhalb von 24 Stunden bzw. 7 Tagen komplett zurück. Neuere Definitionen unterscheiden nur noch in TIA, minor und major Stroke.

Ätiologisch unterscheidet man im Wesentlichen thrombotische, embolische und mikroangiopathisch verursachte ischämische Insulte<sup>9,10</sup>: Der thrombotische Schlaganfall beruht auf arteriosklerotischen Veränderungen der großen intra- und extrakraniellen Hirngefäße. Er führt zu Grenzonen- bzw. Endstromgebietsinfarkten oder zu Astverschlussinfarkten infolge arterio-arterieller Embolien. Embolische Infarkte entstehen durch Abschwemmung thrombotischen Materials aus dem Herzen, der Aorta oder den supraaortalen Ästen. Mikroangiopathische Infarkte entstehen durch autochthone Verschluss intraparenchymatöser Arterien. Ihr prinzipielles Infarktmuster ist der lakunäre Infarkt. Unter einem hämorrhagischen Infarkt versteht man einen hämorrhagisch umgewandelten ischämischen Infarkt. Diese Infarktformen müssen von der primären Hirnblutung unterschieden werden, die durch eine Rhexisblutung aus meist hyalinotisch vorgeschädigten Gefäßen verursacht wird.

Eine hilfreiche Einteilung stellt die TOAST-Klassifikation<sup>316</sup> dar. Sie unterscheidet:

- makroangiopathisch bedingte (Territorial-) Infarkte bei Vorliegen einer mehr als 50%igen Stenose bzw. Verschluss der extra- oder intrakraniellen hirnersorgenden Gefäße,
- kardioembolisch bedingte Infarkte bei bildmorphologisch nachgewiesenem Territorialinfarkt und gleichzeitig bestehender kardialer Emboliequelle,
- mikroangiopathisch bedingte Infarkte bei Vorliegen lakunärer Symptome ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion,
- Hirnininfarkte anderer Ursache wie z.B. bei einer Arteriitis, durch eine Dissektion oder bei vorliegender Gerinnungsstörung.
- Hirnininfarkt unklarer Ätiologie: hier ordnet man die Infarkte ein, für die keine sichere Ursache auszumachen ist oder für die mehr als eine mögliche Ursache in Frage kommt.

Der Nutzen dieser die Ätiologie einbeziehenden Klassifikation besteht zum einen darin, primär die Ursache eines Schlaganfalles zu erfassen und die Therapie entsprechend auszurichten, zum anderen erzielt man hiermit eine bessere Vergleichbarkeit der Therapiemaßnahmen.

Neuroradiologisch-morphologisch werden Territorialinfarkte, Grenzzoneninfarkte und lakunäre Infarkte unterschieden. Territorialinfarkten liegen meist embolische oder thrombotische Verschlüsse von Hauptästen, Astgruppen oder Endästen zugrunde. Pathologisch-anatomisch sind sie durch einen Untergang sowohl kortikaler als auch subkortikaler Strukturen gekennzeichnet. Ursächlich sind Makroangiopathien oder kardiogene bzw. arterio-arterielle Embolien. Grenzzoneninfarkte sind hämodynamisch bei Stenosen oder Verschlüssen der hirnersorgenden Gefäße bedingt. Bei unzureichendem Perfusionsdruck finden sich Infarktzone an der Grenze der Versorgungsgebiete zweier oder mehrerer Hirnarterien. Lakunäre Läsionen sind Ausdruck mikroangiopathischer Veränderungen. Radiologisch finden sich kleine Läsionen in den Stammganglien oder der weißen Substanz, deren Durchmesser kleiner als 1,5cm ist.

#### **IV.2 Hirndurchblutung**

Das Gehirn bezieht seine Blutversorgung durch die Karotiden als vorderen Hirnkreislauf und die Vertebralarterien als hinteren Hirnkreislauf. Vorderer und hinterer Hirnkreislauf sind über den Circulus arteriosus cerebri (Willisii) mit seinen Aa. communicantes miteinander verbunden.

Im Ruhezustand werden ca. 15% des Herzminutenvolumens für die Hirnersorgung benötigt. Die autoregulatorischen Mechanismen ermöglichen im Bereich eines arteriellen Mitteldrucks zwischen 60 und 150 mmHg, die Hirndurchblutung unabhängig vom Perfusionsdruck konstant zu halten. Stellgrößen der Autoregulation sind der Perfusionsdruck und der Strömungswiderstand. Durch eine Erweiterung der zerebralen Gefäße wird der zerebrovaskuläre Widerstand erniedrigt und über diesen Mechanismus bei vermindertem Angebot der Blutfluss konstant gehalten. Umgekehrt führt eine Verengung der Gefäße zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Unter körperlicher Aktivität wird über eine Verminderung des peripheren Widerstandes und eine Erhöhung des zerebrovaskulären Widerstandes ein Gleichbleiben der zerebralen Durchblutung erreicht<sup>11</sup>. Unabhängig vom Blutdruck ist auch die bedarfsgesteuerte regionale Veränderung der Hirndurchblutung, die sich an der jeweiligen Aktivität der Hirnregion orientiert<sup>12,13</sup>.

Die Autoregulation benutzt verschiedene Mechanismen, die im Zusammenspiel ein gleich bleibendes Sauerstoff- und Nährstoffangebot gewährleisten<sup>14</sup>:

- *myogene Komponente*: Vermittlung über die glatten Muskelzellen der Gefäßwand nach dem Bayliss'schen Prinzip, Voraussetzung ist ein ausreichendes extrazelluläres Kalziumangebot. Verhindert

über eine kurze und intensive Kontraktion der Muskulatur bei plötzlichen Blutdruckanstiegen die Übertragung der Blutdruckveränderungen auf die Hirndurchblutung.

- *neurogene Komponente*: Vermittlung über die sympathische und geringer auch parasympathische Innervation der cerebralen Arterien. Werden die sympathischen Fasern durchtrennt, bleibt die Autoregulation erhalten, verschiebt sich jedoch in Richtung niedrigerer Blutdruckwerte. Die sympathische Innervation beeinflusst vor allem die größeren, proximalen Gefäßabschnitte. Die Regulierung erfolgt vermutlich über Barorezeptoren.

- *metabolische, lokal-parenchymale und endotheliale Komponenten*: viele endotheliale Substanzen beeinflussen die Weite der zerebralen Gefäße. Besonders wichtig ist das Stickoxid (= EDRF endothelium derived growth factor), das nach Freisetzung die Aktivierung der Guanylatcyclase vermittelt. Über diesen Mechanismus wird cGMP (cyclisches Guanylmonophosphat) gebildet, welches die Empfindlichkeit kontraktile Proteine der Muskelzelle herabsetzt und damit eine Vasodilatation bewirkt. Ebenfalls zur Vasodilatation führt CGRP (Calcitonin gene related peptide). Die Relaxation der glatten Muskelzelle wird über die Aktivierung der Adenylatcyclase und einem hierauf folgenden Anstieg von cAMP (zyklisches 3-,5-Adenosinmonophosphat) bewirkt. CGRP spielt z.B. beim Blutdruckabfall eine wichtige Rolle. Die gefäßerweiternde Wirkung ist endothelunabhängig. Nach Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase wird die Substanz P freigesetzt, ein weiterer Vasodilatator. Eine bedeutsame Gefäßerweiterung wurde experimentell für Endothelin nachgewiesen. Endothelin kann sowohl zur Vasodilatation als auch zur Vasokonstriktion führen. Abhängig ist dies von der vorliegenden Isomerenform. Bisher ist die Rolle des Endothelins für die cerebrale Autoregulation unklar. Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, war der durchschnittliche Endothelinspiegel deutlich höher als bei gesunden Kontrollpersonen und korrelierte mit der Größe der Läsion<sup>15</sup>. Eine Vasodilatation cerebraler Arteriolen im Rahmen der Autoregulation wird auch unter Vermittlung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen über eine Erhöhung des cAMP-Gehaltes bewirkt. Die kalziumabhängigen Kaliumkanäle führen zur tonischen Erweiterung cerebraler Blutgefäße. Auch durch Entzündungsmediatoren und Gewebshormone (Histamin, Bradykinin, Arachidonsäure, Prostaglandine, Leukotriene, freie Radikale und Serotonin) wird die cerebrale Autoregulation beeinflusst. Diese können entweder zu einer Vasokonstriktion oder Vasodilatation führen. Zum Teil sind sie auch maßgeblich an der Entwicklung eines Hirnödems beteiligt. Gut bekannt ist die Beeinflussung der cerebralen Autoregulation durch die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid. Hyperkapnie und Hypoxie führen innerhalb bestimmter Grenzen zu einer Erweiterung der Hirngefäße.

Weiterhin können auch Viskosität des Blutes, Körpertemperatur und intrakranieller Druck die cerebrale Autoregulation beeinflussen<sup>16</sup>. Unterschreitet der arterielle Mitteldruck 60mmHg, wird die Versorgung des Hirngewebes einerseits durch Erweiterung der pialen Gefäße, andererseits durch erhöhte Sauerstoffausschöpfung des Blutes gewährleistet. Ab einem Druck von 40mmHg versagt auch dieser Mechanismus und es kommt zu neurologischen Symptomen. Bei Überschreiten der oberen Grenze versagt die Autoregulation ebenfalls (Breakthrough-Phänomen) und führt durch Extravasation von Plasmaproteinen durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke zum Hirnödem.

Die zerebrale Autoregulation ist beeinträchtigt nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma und ischämischen Infarkt, eine Einschränkung oder Aufhebung findet sich in der Umgebung raumfordernder Prozesse<sup>17</sup>. Weiterhin führen metabolische Veränderungen wie Hyperkapnie, Laktatazidose und andere Vergiftungen zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation. Die untere wie auch die obere Grenze der Autoregulation ist bei Hypertonikern und Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen nach oben hin verschoben, sodass bei ihnen die kritische Grenze des arteriellen Mitteldruckes, unterhalb derer neurologische Symptome auftreten, nach oben verschoben ist<sup>18</sup>. Der Nutzen dieses Mechanismus besteht darin, dass das Hirngewebe vor einem kontinuierlich hohen

Blutdruck geschützt wird<sup>19</sup>. Durch muskuläre Hypertrophie der Gefäßwand und hierdurch bedingten degenerativen Veränderungen kommt es zur Adaptation an kontinuierlich erhöhte Blutdruckwerte. Sofern noch keine degenerativen Veränderungen vorliegen, können durch konsequente antihypertensive Behandlung die Grenzen der Autoregulation in Richtung normaler Werte verschoben werden.

Die vasomotorische Reaktivität unter hyperkapnischen Bedingungen (gemessen an dem Quotienten Geschwindigkeit in der A. cerebri media/ Änderung in mmHg des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes) ist bei gesunden Probanden am Morgen im Vergleich zum Nachmittag und Abend signifikant vermindert<sup>20</sup>, was eine Verminderung der vasodilatatorischen Kapazität am Morgen bedeutet. Eine zusätzliche Minderung findet sich bei Vorliegen eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms mit ebenfalls morgendlichem Maximum<sup>21</sup>.

### **IV.3 Circadiane Rhythmen und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse**

Während beim akuten Myokardinfarkt hinsichtlich der circadianen Rhythmik und der Triggermechanismen in den letzten Jahren wesentliche Erkenntnisse gesammelt wurden, aus denen auch therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden könnten, ist die Situation, was den Schlaganfall betrifft, noch weitgehend ungeklärt.

Da der ischämische Hirninfarkt ebenso wie der Myokardinfarkt eine vaskuläre Erkrankung darstellt, ist es nahe liegend zu untersuchen, ob es hinsichtlich der chronobiologischen Parameter und der Triggermechanismen Übereinstimmungen mit anderen vaskulären Erkrankungen gibt.

Für den Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod<sup>22</sup> wurde übereinstimmend eine circadiane Rhythmik mit signifikant erhöhter Inzidenz am Morgen bzw. Vormittag beschrieben<sup>23,24,25</sup>. Unter Berücksichtigung der Zeit des Aufstehens ist die Inzidenz in den ersten drei Stunden nach dem Aufstehen am höchsten<sup>23,24,26</sup>. In der CAST-Studie wurden 26,3% der Patienten durch den Herzinfarkt geweckt, von den übrigen Patienten erlitten 32,7% innerhalb der ersten vier Stunden nach dem Aufstehen den Herzinfarkt, der größte Anteil von diesen innerhalb der ersten Stunde. Vergleichbare Daten ergaben sich aus der Studie von Goldberg et al.<sup>27</sup>: hier berichteten ca. 23% über einen Beginn der Symptomatik innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Ein zweiter Häufigkeitsspitze fand sich in der CAST-Studie 11-12 Stunden nach dem morgendlichen Aufstehen<sup>28</sup>. Ebenfalls einen zweiten Häufigkeitsspitze am Nachmittag fanden Spielberg et al. bei Berufstätigen<sup>29</sup>. Als Triggerfaktoren des Myokardinfarktes wurden körperliche Anstrengung<sup>26,30</sup>, Aufregung, Wutausbrüche<sup>31</sup> und sexuelle Aktivität ausgemacht<sup>23,32,33</sup>. Auch in lebensbedrohlichen Ausnahmezuständen wie Erdbeben<sup>34,35</sup> und Kriegsbedrohung<sup>36,37</sup> ist die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse erhöht.

Die Einnahme einer aufrechten Körperposition ist vermutlich Auslöser einer Erhöhung des Sympatikonus<sup>38</sup>, erhöhten Thrombozytenaggregabilität<sup>39</sup> und reduzierten Fibrinolyseaktivität<sup>40</sup>. Die circadiane Rhythmik in der Manifestation des Myokardinfarktes ist aufgehoben bzw. reduziert bei Vorliegen eines unbehandelten<sup>41</sup> Diabetes mellitus<sup>42</sup> und bei Vorbehandlung mit einem Betablocker<sup>43,44</sup> oder Acetylsalicylsäure<sup>45,46</sup>. Letzteres führt zu einer signifikanten Reduktion der am Morgen bzw. am Vormittag auftretenden Herzinfarkte<sup>47</sup>. Als Auslösemechanismus des morgendlichen Myokardinfarktes vermutet man eine nach dem Aufstehen auftretende Erhöhung des Sympatikonus und eine Erhöhung des Tonus der Koronargefäße. Hierdurch ist das Risiko der Plaqueruptur bei vorbestehender Atherosklerose erhöht. Die circadiane Rhythmik wird nicht beeinflusst durch das Alter<sup>27</sup>, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Vorliegen einer Wandbewegungsstörung oder das Vorliegen einer KHK<sup>43</sup>.

Die Untersuchung der wochentäglichen Verteilung von Myokardinfarkten bzw. plötzlichem Herztod ergab ein erhöhtes Risiko für die Manifestation eines Myokardinfarktes am Montag<sup>29</sup>, in der Subgruppenanalyse traf dies speziell auf Berufstätige<sup>48</sup> und Nichtraucher zu<sup>25</sup>. Keine einheitlichen Daten liegen für die wochentägliche Verteilung des plötzlichen Herztodes vor: ebenfalls ein Maximum am Montag findet sich in der Studie von Nicolau et al.<sup>49</sup> während die Untersuchung von van der Palen et al. im Rahmen der ARCOS-Studie<sup>50</sup> ein Maximum am Samstag ergab. Willich et al. hingegen fanden eine gleichmäßige wochentägliche Verteilung<sup>48</sup>.

Innerhalb des Jahres ist die Inzidenz des Myokardinfarktes in den Wintermonaten am höchsten. Eine ähnliche Verteilung findet sich bei der Untersuchung der kardialen Mortalität, wobei Nicolau et al. hier einen zusätzlichen Peak im Juli fanden<sup>51</sup>. Diese Verteilung mit einem Maximum im Winter findet sich unabhängig von Geschlecht, Alter, der Art des Myokardinfarktes und klimatischen Gegebenheiten<sup>52,53,54</sup>. Eine Aufhebung der saisonalen Rhythmik findet sich - wie auch bezüglich der circadianen Rhythmik - bei Personen, die Betablocker oder Acetylsalicylsäure einnehmen und bei Diabetikern<sup>55</sup>. Betrachtet man die kardiale Mortalität über einen längeren Zeitraum, so fällt insgesamt eine Abnahme bei fortbestehender saisonaler Fluktuation auf, wobei niedrige Temperaturen jeweils mit einer erhöhten Todesrate assoziiert sind<sup>56</sup>.

Der Zeitpunkt der Manifestation eines Schlaganfalles im Tages-, Wochen- und Jahresverlauf mit Unterscheidung nach Genese und Infarktmuster wurde in vielen Studien untersucht, jedoch mit teils unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 1). Trotz der unterschiedlichen Einschlusskriterien und der Verwendung unterschiedlicher Parameter, die die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien erschweren, fand sich dennoch bis auf wenige Ausnahmen<sup>57,58</sup> übereinstimmend eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen am Vormittag respektive am Tage<sup>59</sup>. In der Nacht bzw. während des Schlafes traten zwischen 11,25% und 28% der Schlaganfälle auf. Bei Manifestation eines Schlaganfalles in der Nacht ist mit einem schwereren Verlauf zu rechnen. Nur in zwei Untersuchungen fand sich eine Häufung von Hirninfarkten in der Nacht bzw. während des Schlafes<sup>57,58</sup>, wobei in einer Untersuchung kardioembolische und progressive Schlaganfälle ausgeschlossen wurden<sup>58</sup>.

Unterschiede finden sich für die Verteilung der Subtypen: Am Vormittag kommt es hauptsächlich zu kardioembolischen und thrombembolischen Infarkten, während lakunäre und atherothrombotische Infarkte mehrheitlich in der Nacht während des Schlafes vorkamen (24,5-33 % bzw. 28,4-45%). Ähnlich wie auch beim Myokardinfarkt fanden Wroe et al. und Markova et al. einen zweiten Häufigkeitstypus im Zeitraum 14.00-16.00 Uhr bzw. 14.00-17.00 Uhr.

Dieses Verteilungsmuster fand sich sowohl in nordeuropäischen wie südeuropäischen Studien als auch in Erhebungen aus klimatisch gemäßigten wie tropischen Regionen. Ebenso fanden sich keine interkontinentalen Unterschiede: der morgendliche Peak war in amerikanischen Studien ebenso zu beobachten wie in japanischen, indischen, australischen, afrikanischen oder europäischen Untersuchungen.



Tabelle 1: Literaturübersicht circadiane Rhythmik von Schlaganfällen

Autor	Jahr	Maximum	Patientenanzahl	Land
Marshall <sup>58</sup>	1977	0.00-6.00 Uhr	707, retrospektiv	Großbritannien
Kaps <sup>60</sup>	1983	7.01-19.00 Uhr	563, retrospektiv	Deutschland
Tsementzis <sup>61</sup>	1985	10.00-12.00 Uhr	557, konsekutiv	Großbritannien
van der Windt <sup>62</sup>	1988	6.00-18.00 Uhr	66, konsekutiv	Niederlande
Arboix <sup>63</sup>	1988	Trend nachts	206, prospektiv	Spanien
Marler <sup>64</sup>	1989	10.00-12.00 Uhr	1273	USA
Pasqualetti <sup>57</sup>	1990	2.00-8.00 Uhr	667, retrospektiv	Italien
Argentino <sup>65</sup>	1990	6.00-12.00 Uhr	426	Italien
Marsh <sup>81</sup>	1990	6.00-12.00 Uhr	151, prospektiv	USA
Toni <sup>66</sup>	1991	6.00-12.00 Uhr	80, konsekutiv	Italien
Wroe <sup>67</sup>	1992	6.00-12.00 Uhr, 14.00-16.00 Uhr	675	Großbritannien
Ricci <sup>68</sup>	1992	6.00-12.00 Uhr	368	Italien
Pardiwalla <sup>69</sup>	1993	6.00-14.00 Uhr	182, konsekutiv	Indien
Gallerani <sup>70</sup>	1993	7.00-12.00 Uhr	977, prospektiv	Italien
Roberts <sup>71</sup>	1994	6.00-10.00 Uhr	68, konsekutiv	Ghana
Hayashi <sup>72</sup>	1995	16.00-18.00 Uhr	529	Japan
Kelly-Hayes <sup>83</sup>	1995	8.00-12.00 Uhr	637	USA
Haapaniemi <sup>82</sup>	1996	2.00-8.00 Uhr	610	Finnland
Lago <sup>73</sup>	1998	6.00-12.00	1223, konsekutiv	Spanien
Kamei <sup>74</sup>	1998	9.00-12.00 Uhr	>700	Japan
Chaturvedi <sup>75</sup>	1999	Trend morgens	1272	USA
Markova <sup>76</sup>	1999	8.00-12.00 Uhr, 14.00-17.00 Uhr	352, retrospektiv	Bulgarien
Cheung <sup>77</sup>	2001	6.00-12.00 Uhr	905	Hongkong
Bhalla <sup>78</sup>	2002	4.00-8.00 Uhr, 12.00-16.00 Uhr	146	Indien
Casetta <sup>79</sup>	2002	Morgenpeak und geringer Abendpeak	1656, konsekutiv	Italien
Spengos <sup>80</sup>	2003	8.00-10.00 Uhr, 16.00-18.00 Uhr	1253	Griechenland

Unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Aufstehens ist die Inzidenz in der ersten Stunde nach dem Aufstehen am höchsten<sup>81</sup>. Im Wochenverlauf treten ischämische Infarkte – speziell bei Frauen und jungen Erwachsenen – am häufigsten am Wochenende<sup>82</sup> bzw. den ersten Tagen der Woche<sup>83</sup> auf.

Im Jahresverlauf war die Inzidenz für ischämische Infarkte am höchsten im Winter<sup>68,84,85</sup>. In anderen Studien, die eine monatliche Unterteilung vornahmen, finden sich erhöhte Inzidenzen in den Monaten Oktober<sup>70</sup> bzw. Januar<sup>83,86</sup>. Ein zusätzliches Maximum im Juli fand sich in der Framingham-Studie<sup>83</sup>. Unter Einschluss von cerebralen Blutungen findet sich die höchste Inzidenz in den Monaten November bis Februar<sup>57</sup>. Unter Berücksichtigung der Genese ist diese Verteilung insbesondere für kardioembolisch bedingte Infarkte signifikant<sup>83,87</sup>. In einer Untersuchung, die sich der Schlaganfall-Mortalität widmete, zeigte sich ein enger Zusammenhang mit respiratorischen Erkrankungen sowie eine inverse Beziehung zur Umgebungstemperatur: Die höchste Mortalität besteht in den späten Herbst- und frühen Wintermonaten, d.h. zu dem Zeitpunkt, an dem auch ein steiler Anstieg der respiratorischen Erkrankungen zu verzeichnen ist<sup>88</sup>. Auch in einer australischen Untersuchung war eine Zunahme der

Schlaganfallsinzidenz vom Sommer (Februar) bis zum Winter (Juli) hin zu beobachten und zwar vor allem bei Personen, die älter als 65 Jahre alt waren<sup>89</sup>. Im Gegensatz hierzu konnte unter Zugrundelegung der Daten aus dem FINMONICA Stroke Register eine saisonale Rhythmik insbesondere für Personen, die jünger als 64 Jahre waren, beobachtet werden, während bei älteren eine weniger ausgeprägte Rhythmik bestand<sup>90</sup>. Eine umgekehrte Verteilung, d.h. maximale Inzidenz im Sommer, fand sich in einer Untersuchung aus Bangladesch. Es bestand hier eine positive Korrelation zur Umgebungstemperatur<sup>91</sup>. In einer Untersuchung aus den USA, die mehr als 70.000 Patienten, die aufgrund eines Schlaganfalles stationär behandelt wurden, einschloss, war die maximale Inzidenz für ischämische Infarkte im Mai zu verzeichnen. Es bestand hier kein Zusammenhang mit klimatischen Gegebenheiten oder der ethnischen Zugehörigkeit<sup>92</sup>.

Hinsichtlich der Mortalität wurden geographische und ethnische Unterschiede gefunden mit stark erhöhten Mortalitätsraten in Japan und leicht erhöhten Raten in Deutschland, Finnland, Schottland und Uruguay im Vergleich zu Israel und Mexiko. Als Grund für diese Unterschiede werden Umwelteinflüsse angenommen<sup>93</sup>.

#### **IV.4 Risikofaktoren und circadiane Rhythmik**

Schlaganfall bzw. Herzinfarkt sind keine Erkrankungen per se, sondern Endglieder in der Kette vieler einander beeinflussender Faktoren: Ursache eines ischämischen Infarktes ist stets eine Minderdurchblutung bzw. Aufhebung der Durchblutung in dem betroffenen Areal. Einfluss auf die Durchblutung haben der arterielle Blutdruck, die Beschaffenheit der Blutgefäße, die Reagibilität der Gefäße auf eine veränderte Durchblutung, die Fließeigenschaften des Blutes, die Thrombozytenaggregabilität, die Gerinnbarkeit und die fibrinolytische Aktivität.

Die Periodizität der Manifestation sowohl des Schlaganfalles als auch des Herzinfarktes legt die Vermutung nahe, dass neben den bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen weitere Faktoren beteiligt sind, die das Risiko für die Manifestation eines Schlaganfalles - und zwar zu einem bestimmten Zeitpunkt - erhöhen. Die *allgemeinen Schlaganfall-Risikofaktoren* entsprechen mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Einnahme von Kontrazeptiva, Nikotin- und Alkoholabusus, sitzender Lebensweise, Übergewicht und erhöhtem Lebensalter den Faktoren, die die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigen. Geringe körperliche Aktivität in der beruflichen Tätigkeit ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder an einem plötzlichen Tod zu versterben, auch bei geringer körperlicher Aktivität in der Freizeit ist das Risiko an einem plötzlichen Tod zu versterben erhöht<sup>94</sup>. Als weiterer unabhängiger Risikofaktor wurde die *Hyperhomocysteinämie* identifiziert. Bei der Autooxidation des Homocysteins im Plasma entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die über eine Endothelschädigung und Lipidperoxidation zur Atherosklerose führen. Die wichtigste Ursache für erhöhte Homocysteinspiegel sind Folsäuremangel und Vitamin-B12-Mangel. Weiterhin führen ein genetisch bedingter Defekt der Cystathion-b-Synthetase, terminale Niereninsuffizienz und Medikamente, die mit dem Folsäure- und Vit-B6-Metabolismus interferieren, zu einem erhöhten Homocysteinspiegel<sup>95</sup>. Hier spielt auch die ethnische Zugehörigkeit eine Rolle: bei Farbigen mit einem Folsäuremangel ist das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden im Vergleich zu Weißen dreifach erhöht<sup>96</sup>. Auch der *genetischen Prädisposition* kommt für die Manifestation von Schlaganfällen eine gewisse Rolle als Risikofaktor zu<sup>97,98,99</sup>. Im letzten Jahrzehnt konnte der Zusammenhang zwischen Infektionen und erhöhter Schlaganfallinzidenz nachgewiesen werden, sodass auch Infektionen als Risikofaktor anzusehen sind (s.u.).

Die Steuerung der Kreislaufparameter ist Teil eines komplexen Netzwerkes, das sich zusammensetzt aus endogenen Oszillatoren, externen Stimuli und aus dem autonomen Nervensystem mit seinen zugehörigen Hormonen, Enzymen und Rezeptoren. Auf diese Weise erfolgt eine Anpassung an die jeweiligen Erfordernisse, welche wiederum vom aktuellen Aktivierungsgrad abhängt.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen vermuten, dass die Fähigkeit zur Synchronisation der einzelnen Kreislaufparameter vor allem bei jungen, gesunden Personen gegeben ist. Treten Störfaktoren auf, wie z.B. arterieller Hypertonus, Nephropathie, Diabetes mellitus, hormonproduzierende Tumoren, kann es zur Desynchronisation der Rhythmen untereinander (mit nun nebeneinander herlaufenden Rhythmen) und Veränderung einzelner Rhythmen kommen.

Die Schwierigkeit in der Untersuchung der einzelnen Parameter besteht jeweils darin, dass sie sich nie vollkommen isoliert und unabhängig von den anderen Variablen betrachten lassen.

Einige dieser Risikofaktoren wurden hinsichtlich ihrer circadianen Rhythmik untersucht. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen dargestellt werden.

#### IV.4.1 Hämodynamische Faktoren und Katecholamine

Der arterielle Hypertonus ist der wichtigste unabhängige Risikofaktor für das Entstehen einer Atherosklerose bzw. die Manifestation eines Schlaganfalls. Das Risiko, an einem Schlaganfall zu sterben, ist für Hypertoniker 4-12fach erhöht<sup>100</sup>. Bei Vorliegen eines unbehandelten arteriellen Hypertonus ist in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht die Mortalitätsrate um 1-3% /mmHg Blutdruck erhöht<sup>101</sup>. Die optimale Behandlung eines arteriellen Hypertonus halbiert das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Das Vorliegen eines erhöhten diastolischen Hypertonus erhöht das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um so mehr, je jünger die Person ist<sup>102</sup>.

Für den arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, den peripheren Widerstand und das Schlagvolumen wurden gut definierte, reproduzierbare circadiane Rhythmen beschrieben. Gemeinsam ist diesen Kreislaufparametern ein unterschiedliches Verhalten während des Tages bzw. der Nacht. Der arterielle Blutdruck hat seine höchsten Werte während des Tages und seine niedrigsten während der Nacht. Der größte Anstieg ist in den Stunden um das morgendliche Aufstehen herum zu beobachten<sup>103</sup>. Der arterielle Blutdruck ist in großem Maße abhängig von körperlicher Aktivität<sup>104</sup>. Uneinigkeit herrscht über die Frage, ob der Anstieg hauptsächlich der durch das Aufstehen bedingten körperlichen Aktivität zugeschrieben werden muss oder ob er im Wesentlichen durch die circadiane Rhythmik selbst bestimmt wird<sup>105</sup>. Andererseits fand sich bei der Untersuchung der Blutdruckveränderungen am Beginn der Nacht mit dem Lagewechsel vom Stehen zum Liegen ein signifikanter Blutdruck- und Herzfrequenzabfall, gefolgt von einer etwa zweistündigen hyperämischen Phase ca. 100 Minuten nach dem Einschlafen, während der der mittlere arterielle Blutdruck nochmals signifikant sank<sup>106</sup>. In einigen Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass auch bei bettlägerigen Patienten eine circadiane Rhythmik der Blutdruckregulation besteht<sup>107</sup>, wobei ein negativer Zusammenhang zum Ausmaß der cerebralen Atrophie<sup>108</sup> bzw. zum Vorliegen cerebraler Läsionen besteht<sup>109,110</sup>. Möglicherweise hängt es vom untersuchten Patientenkollektiv ab, welche Form des morgendlichen Blutdruckanstiegs beobachtet wird: Suzuki et al. konnten in der Untersuchung von 68 hypertensiven Patienten die Gruppe derjenigen, die einen morgendlichen Blutdruckanstieg aufwiesen, in zwei Gruppen unterteilen: in der einen Gruppe trat der Blutdruckanstieg unmittelbar nach dem Aufwachen auf. Die Patienten dieser Gruppe waren durchschnittlich älter als die der anderen Gruppe. In der anderen Gruppe stieg der Blutdruck nach Erreichen seines nächtlichen Tiefpunktes kontinuierlich an. Auffällig in dieser Gruppe war, dass der



Tiefpunkt der nächtlichen Blutdrucksenke zu einem früheren Zeitpunkt erreicht wurde<sup>111</sup>. Neueren Studien zufolge stellt ein starker morgendlicher Blutdruckanstieg<sup>a</sup> einen unabhängigen Risikofaktor für die Manifestation eines Schlaganfalles dar<sup>112</sup>. Therapeutische Überlegungen wurden in die Richtung unternommen, dass durch die Gabe einer verzögert wirkenden Verapamil-Zubereitung (Controlled-Onset Extended-Release-Verapamil) der morgendliche Blutdruckanstieg abgefangen und gleichzeitig nächtliche Hypotonien vermieden werden könnten<sup>113</sup>, da zwischen der Amplitude des nächtlichen Blutdruckabfalls und dem Vorliegen cerebrovasculärer Läsionen ein positiver Zusammenhang besteht<sup>114</sup>. Die CONVINCE-Studie, die COER-Verapamil mit Atenolol und Hydrochlorothiazid verglich, konnte keine Überlegenheit des COER-Verapamil gegenüber dem Betablocker oder dem Diuretikum nachweisen. Auch die am Morgen/ Vormittag auftretenden kardiovaskulären Ereignisse, welche man vor allem dem morgendlichen Blutdruckanstieg zuschrieb, wurden durch COER-Verapamil nicht reduziert<sup>115</sup>. Die Studie wurde im April 2003 aus kommerziellen Gründen abgebrochen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der morgendliche Anstieg charakteristisch für die circadiane Blutdruckregulation ist. Es kann ferner angenommen werden, dass der morgendliche Blutdruckanstieg eine eigene Entität darstellt und abhängig von weiteren Faktoren wie z.B. Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, Lebensalter und cerebraler Situation ist.

Das Muster der circadianen Blutdruckregulation von hypertensiven Personen<sup>116</sup> ist identisch zu dem normotensiver Personen, wobei die Blutdruckkurven parallel zu denen der normotensiven Personen verlaufen<sup>117</sup>. Ein Unterschied besteht darin, dass die Differenzen zwischen dem Tag- und Nachtblutdruck bei den Normotonikern größer sind als bei den Hypertonikern. Ebenso nimmt im Alter sowohl bei normotensiven<sup>118,119</sup> als auch bei hypertensiven Personen die Differenz Tag-Nachtblutdruck ab, insbesondere bei zusätzlich bestehender Herzinsuffizienz<sup>120</sup>.

Bei jungen, gesunden Personen sind die circadianen Rhythmen von Blutdruck und Herzfrequenz synchronisiert, bei älteren findet sich eine Dissoziation für diese Parameter am Vormittag und frühen Nachmittag<sup>121</sup>. Systolischer und diastolischer Blutdruck haben unterschiedliche Periodenlängen. Dies lässt vermuten, dass hier unterschiedliche Schrittmacher verantwortlich sind: Eine von 24 Stunden unterschiedliche Periodenlänge - in den meisten Fällen eine kürzere - kommt für den systolischen Blutdruck bei etwa 16% der normotensiven Personen vor, wogegen hypertensive Personen in etwa 30%, also doppelt so oft, eine von 24 Stunden verschiedene Periodenlänge aufweisen. Für den diastolischen Blutdruck findet sich in etwa 14% eine Periodendauer, die kürzer als 24 Stunden ist, ohne Unterschied zwischen Normotonikern und Hypertonikern. Die Länge der Periodendauer ist nicht abhängig von Alter oder Geschlecht<sup>122</sup>. Der systolische Blutdruck erreicht sein Maximum ebenso wie der diastolische am Nachmittag, jedoch durchschnittlich 45 Minuten später<sup>123</sup>.

Nach Schlafentzug sind Blutdruckwerte und Herzfrequenz erhöht. Ebenfalls eine signifikante Erhöhung ist in dieser Situation für den morgendlichen Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz zu beobachten<sup>124</sup>. Ähnlich wird der arterielle Blutdruck bei Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms beeinflusst: unter Behandlung mit einem CPAP<sup>b</sup>-Gerät kam es zu einer signifikanten Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. Die Reduktion der sympathischen Aktivität spiegelt sich hier auch in der verminderten Noradrenalinsekretion wieder<sup>125</sup>.

---

a Differenz durchschnittlicher systolischer Blutdruck während der ersten zwei Stunden nach dem Aufstehen – durchschnittlicher systolischer Blutdruck während der Stunde, in der der niedrigste Blutdruck während der Nacht gemessen wurde  $\geq$  55mmHg

b Continuous positive airway pressure

Im Jahresverlauf sind die Blutdruckwerte im Winter höher als im Sommer. Ausgenommen hiervon sind die nächtlichen diastolischen Blutdruckwerte<sup>126</sup>. Die jahreszeitlichen Blutdruckdifferenzen nehmen mit dem Alter zu<sup>127</sup>. Es besteht ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen arteriellem Blutdruck und Umgebungstemperatur<sup>128</sup> sowie zwischen arteriellem Blutdruck und Body-mass-Index<sup>129</sup>. Die höchsten Blutdruckwerte werden sowohl bei Berufstätigen als auch bei Rentnern jeweils während der Arbeit bzw. erhöhter körperlicher Aktivität gemessen<sup>126</sup>, wobei die diastolischen Blutdruckwerte unter körperlicher Belastung im Winter höher als im Sommer sind.

Ein anderes Charakteristikum der circadianen Blutdruckregulation, auf das zunehmend mehr Aufmerksamkeit gerichtet wird, ist der nächtliche Blutdruckabfall, das "dipping". Normalerweise liegen die durchschnittlichen nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte um 15% unter den tagsüber gemessenen, und zwar sowohl bei normotensiven Personen als auch bei Personen, bei denen eine primäre arterielle Hypertonie vorliegt<sup>123</sup>. Während der tagsüber gemessene Blutdruck der Dipper und Nondipper keinen Unterschied zeigt, ist bei den Nondippers der nächtliche Blutdruck höher als bei den Dippers, oder anders gesagt: es fehlt der nächtliche Blutdruckabfall. Der Unterteilung von Kario et al.<sup>133</sup> folgend lässt sich das Ausmaß des nächtlichen Blutdruckabfalls einteilen in: Extreme-dippers (20mmHg systolischer Blutdruckabfall), Dipper (10mmHg und < 20mmHg), Nondipper<sup>3</sup> (0mmHg und <10mmHg) und Reversedipper (<0mmHg). Zwischen dem Dipper-Status und der Schlaganfallinzidenz sowie dem kernspintomografischen Nachweis von Lakunen<sup>130</sup> und periventrikulären hyperintensiven Läsionen<sup>110</sup> besteht ein J-förmiger Zusammenhang. Gleiches gilt auch für das Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken<sup>131</sup>. Die höchste Mortalität besteht für die Reversedippers gefolgt von den Nondippers. Die Mortalität zwischen Extremedippers und Dippers unterscheidet sich nicht<sup>132</sup>. In der Extremedipper-Gruppe fällt auf, dass 27% der Schlaganfälle während des Schlafes auftraten im Gegensatz zu 8,6% in den anderen drei Gruppen<sup>133</sup>. Zwischen dem Alter und dem nächtlichen Blutdruckabfall besteht ein negativer Zusammenhang<sup>118,119</sup>. Im Alter von 60-80 Jahren ist das Risiko, ein Nondipper zu sein, doppelt so hoch wie im Alter von 30-60 Jahren<sup>134</sup>. Neben dem Alter und dem cerebralen Status scheint auch die ethnische Herkunft einen Einfluss auf den Dipper-Status bzw. den Verlust der nächtlichen Blutdrucksenke zu haben: 30-40% der Afro-Amerikaner, die keinen Hinweis für eine sekundäre Form der arteriellen Hypertonie zeigen, fehlt der nächtliche Blutdruckabfall<sup>135,136</sup>.

Dass der Status „Nondipper“ bzw. „Dipper“ kein unveränderliches Merkmal darstellt, zeigen verschiedene Untersuchungen: del Arco-Galan und Suarez Fernandez konnten darstellen, dass der Dipper- bzw. Nondipper-Status von der Tätigkeit, die das Individuum während des Tages ausübt, und von der Schlafqualität abhängig ist<sup>137</sup>. Kitamura et al. untersuchten Schichtarbeiter mit unbehandeltem arteriellen Hypertonus und fanden bei diesen einen Wechsel vom Dipper- zum Nondipper-Status beim Wechsel von Tagdienst zum Nachtdienst. Nach einigen Tagen Nachtdienst bildete sich wieder ein Dipper-Status heraus<sup>138</sup>. Uzu und Kiura behandelten Patienten, bei denen ein essentieller Hypertonus bestand, mit Hydrochlorothiazid und fanden bei denen, die anfänglich keinen nächtlichen Blutdruckabfall aufwiesen, eine Wiederherstellung des Dipper-Status<sup>139</sup>.

Das Fehlen der nächtlichen Blutdrucksenke steht in engem Zusammenhang mit nephropathischen Veränderungen im Sinne einer Mikroalbuminurie und wird sowohl infolge eines arteriellen Hypertonus<sup>140</sup> als auch eines Diabetes mellitus<sup>141</sup> beobachtet, wobei zwischen dem Grad der Nephropathie, d.h. der Höhe der Albuminexkretion, und dem arteriellen Blutdruck ein positiver Zusammenhang besteht<sup>142</sup>. Insbesondere, wenn infolge des Diabetes mellitus eine autonome Neuropathie aufgetreten ist, wird ein Verlust der nächtlichen Blutdrucksenke beobachtet<sup>143</sup>. Mithilfe der Untersuchung auf das Vorliegen

einer Mikroalbuminurie kann zwischen Dippern und Nondippern unterschieden werden. Die Extreme-dipper, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung zerebrovaskulärer Läsionen haben, werden mit dieser Untersuchung jedoch nicht erfasst. Das Vorliegen einer Mikroalbuminurie stellt bei Schlaganfallpatienten auch einen positiven prädiktiven Wert sowohl bezüglich der Mortalität während der akuten Phase als auch hinsichtlich des Outcome, gemessen am Barthel-Index und der Scandinavian Stroke Scale, dar<sup>144</sup>.

In der akuten Phase des ischämischen Infarktes ist in der Mehrzahl der Fälle eine Erhöhung des Blutdruckes zu verzeichnen<sup>145</sup> bei gleichzeitigem Verlust des nächtlichen Blutdruckabfalls<sup>146</sup>. Bei kortikalen Infarkten und intracerebralen Blutungen findet sich in der Langzeitblutdruckmessung eine Reduktion der mittleren systolischen Blutdruckdifferenzen. Die mittleren diastolischen Blutdruckdifferenzen sind sowohl bei kortikalen als auch bei subkortikalen ischämischen Infarkten und intracerebralen Blutungen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen reduziert<sup>147</sup>. Im Verlauf der akuten Phase sinken systolischer und diastolischer 24-Stunden-Blutdruck um 7 bzw. 3mmHg. Kommt es im Verlauf der ersten sieben Tage nach Manifestation eines ischämischen Infarktes zu einem Anstieg des nächtlichen Blutdruckes über den während des Tages gemessenen, bildet sich also ein Reversedipper-Status aus, so ist das Mortalitätsrisiko für die nächsten zwei Jahre deutlich erhöht<sup>148</sup>. Hat sich ein Schlaganfall ereignet, besteht zwischen der Nähe der Läsion zum Hypothalamus und dem Verlust der nächtlichen Blutdrucksenke ein enger Zusammenhang<sup>149</sup>. Insbesondere bei Patienten mit multiplen lakunären Infarkten, Thalamusblutungen, Infarkten im Bereich des Brückenfußes und pontinen Hämorrhagien, also in den Bereichen des zentralen autonomen Nervensystems bzw. seiner Bahnen, ist ein Verlust des nächtlichen Blutdruckabfalls zu beobachten<sup>150</sup>. Auch einzelne lakunäre Infarkte können im akuten Stadium zu einem Verlust der nächtlichen Blutdrucksenke führen, die im weiteren Verlauf reversibel ist<sup>151</sup>. Auf der anderen Seite gilt der Verlust des nächtlichen Blutdruckabfalles als Risikofaktor für die Ausbildung einer Demenz vom Binswanger-Typ und vom lakunären Typ<sup>110</sup>. Rechtshirnige Infarkte zeigten eine signifikant reduzierte Blutdruckvariabilität und eine Zunahme des nächtlichen Blutdruckanstiegs im Vergleich zu linkshirnigen Infarkten. Noch ausgeprägter und unabhängig von der betroffenen Seite waren diese Veränderungen bei Läsion der Inselregion<sup>152</sup>. Dies deutet auf eine vermehrte Aktivierung des sympathischen Nervensystems hin, was auch durch die im akuten Stadium erhöhte Ausscheidung von Adrenalin gestützt wird<sup>151</sup>. Bei Einbeziehung des insulären Kortex in das ischämische Geschehen treten auch häufiger QT-Zeit-Verlängerungen und kardiale Arrhythmien auf<sup>153</sup>.

Ein enger Zusammenhang des circadianen Blutdruckverhaltens besteht zum adrenergen Anteil des autonomen Nervensystems. Die Plasmaspiegel von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin entsprechen unter Normalbedingungen in ihrem circadianen Verlauf dem des arteriellen Mitteldrucks, wobei der morgendliche Noradrenalinpeak den Blutdruckanstieg überdauert<sup>154</sup>. Bei Schlafentzug, also nach Ausschaltung der externen Zeitgeber, bestand die circadiane Rhythmik von Noradrenalin fort<sup>155</sup>. Wurde hingegen die körperliche Aktivität als Trigger für einen Anstieg der Katecholamine ausgeschaltet, so war für diese keine circadiane Fluktuation mehr nachweisbar, wohl aber eine pulsatile Freisetzung mit Periodenlängen von einerseits zwölf Stunden und andererseits 50-100 Minuten<sup>156</sup>.

Zwischen normotensiven und hypertensiven Personen bestehen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin, während die Dopaminspiegel signifikant erhöht sind. Der morgendliche Plasmaspiegel von Dopamin ist insbesondere dann deutlich erhöht, wenn der nächtliche Blutdruckabfall beeinträchtigt ist oder fehlt. Adrenerges und noradrenerges System scheinen auf den nächtlichen Blutdruckabfall dagegen keinen Einfluss zu haben<sup>157</sup>: Bei einer

Untersuchung an Affen konnte gezeigt werden, dass weder eine isolierte noch kombinierte  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Blockade den circadianen Rhythmus hinsichtlich der nächtlichen Veränderungen aufhoben<sup>158</sup>.

Auch die Rolle des Adrenalins in der circadianen Blutdruckregulation ist nicht eindeutig: Wenn nach Adrenektomie kein zirkulierendes Adrenalin mehr vorhanden ist, besteht der nächtliche Blutdruckabfall fort<sup>159</sup>. Patienten mit catecholaminproduzierenden Tumoren verfügen trotz der kontinuierlich erhöhten Katecholaminspiegel über eine normale Blutdruckrhythmik, inklusive nächtlichem Blutdruckabfall<sup>160,161</sup>. Umgekehrt scheint es sich bei älteren Personen (> 60 Jahre) zu verhalten: bei diesen fand sich in einer Studie eine circadiane Rhythmik lediglich für Adrenalin, nicht jedoch für Noradrenalin und Dopamin. Zwischen dem Adrenalinspiegel und dem arteriellen Blutdruck bestand eine positive Korrelation<sup>162</sup>.

Eine Aufhebung der circadianen Blutdruckregulation und der Plasmaspiegel der Katecholamine findet sich bei Patienten mit Akromegalie. Bei diesen besteht gleichzeitig eine Erhöhung der Herzfrequenz und der Prolaktinspiegel. Nach vollständiger Tumorentfernung bilden sich die Veränderungen mit Wiederherstellung eines normalen Blutdruckprofils zurück<sup>163</sup>. Eine Wiederherstellung der normalen circadianen Blutdruckregulation und Blutdrucksenkung wird auch bei postmenopausalen, hypertensiven Frauen beobachtet, die mit Östrogenen substituiert werden<sup>164</sup>.

Bei Vorliegen einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, welche mit erhöhten Blutdruck- und Herzfrequenzwerten einhergeht, ist die circadiane Blutdruckrhythmik erhalten. Während ein morgendlicher Blutdruckanstieg nachweisbar ist, fehlen sowohl nächtlicher Abfall als auch morgendlicher Anstieg der Herzfrequenz, was auf unterschiedliche Schrittmacher der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation hinweist<sup>165</sup>.

#### IV.4.2 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus, die häufigste endokrine Erkrankung, ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung vaskulärer Erkrankungen und zerebraler Ischämien. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 4-8%<sup>166</sup>, in Schlaganfallkollektiven besteht bei etwa einem Drittel ein Diabetes mellitus<sup>167</sup>. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Diabetikern um das zwei- bis dreifache erhöht<sup>168</sup>. In der Subgruppenanalyse der deutschen Schlaganfall-Datenbank ist „Diabetes mellitus“ mit „cerebraler Mikroangiopathie“ assoziiert. Personen mit einem Diabetes mellitus Typ II leiden häufig gleichzeitig unter Insulinresistenz, reaktiver Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, arteriellem Hypertonus und Übergewicht<sup>169</sup>. Dieser Symptomkomplex wird unter dem Begriff *metabolisches Syndrom* zusammengefasst. Die Stoffwechselstörung führt zu einem erhöhten oxidativen Stress, was eine endotheliale Dysfunktion bewirkt und in der Folge zu makroangiopathischen Veränderungen führt. Im Bereich der Kapillaren und Präkapillaren kommt es über nichtenzymatische Glykosilierungsreaktionen an den Gefäßwänden zu Veränderungen der Strukturproteine mit Verdickung der Basalmembranen sowie vermehrter Durchlässigkeit. Im Bereich der Nierengefäße führt dies zur *diabetischen Nephropathie*. Durch wahrscheinlich direkte Schädigung der Nerven über vermehrte Glykosilierung der Myelinscheidenproteine und Myoinositolmangel entsteht an den Extremitäten die vorwiegend sensible, distal betonte, meist symmetrische *diabetische Neuropathie*, im Bereich des autonomen Nervensystems die *autonome Neuropathie*<sup>170</sup>. Die koronare Herzkrankheit (KHK) steht mit großem Abstand an erster Stelle der Todesursachen von Diabetikern. Das Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, ist für Diabetiker um das zwei- bis vierfache erhöht<sup>171</sup>. Nach erlittenem Schlaganfall ist die Mortalität bei Diabetikern deutlich erhöht: 16% der Todesfälle nach Schlaganfall bei Männern und 33% bei Frauen sind auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus zurückzuführen<sup>172</sup>.

Über die circadiane Rhythmik von Schlaganfällen bei Patienten, die an einem Diabetes mellitus leiden, liegen keine Veröffentlichungen vor. Über die circadiane Rhythmik von Myokardinfarkten bei Diabetikern

wird uneinheitlich berichtet<sup>173</sup>. Eine Tagesverteilung wie bei Nichtdiabetikern findet sich bei den Patienten, die medikamentös oder diätetisch gut eingestellt sind<sup>174</sup>. Die Patienten, bei denen Symptome einer autonomen Neuropathie bestehen, zeigen keinen Morgenpeak mehr, sondern eine gleichmäßige Verteilung über den Tag<sup>143</sup>. Bei ihnen finden sich auch gehäuft stumme Ischämien<sup>175</sup>. Der Verlust des Morgenpeaks auf dem Boden einer autonomen Neuropathie ist mit der Diabetes-Dauer assoziiert: Bei Patienten, die schon fünf oder mehr Jahre unter einem Diabetes mellitus leiden, ist der Morgenpeak des Myokardinfarktes deutlich abgeschwächt. Besteht die Erkrankung bei Patienten mit einem Typ-II-Diabetes hingegen weniger als fünf Jahre, ist die circadiane Rhythmik erhalten. Bei Patienten mit einem Typ-I-Diabetes fehlt der Morgenpeak immer<sup>176</sup>. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist deutlich erhöht, wenn Symptome einer diabetischen autonomen Neuropathie bestehen<sup>177,178</sup>.

Die diabetische Stoffwechsellage führt zu vaskulären Schäden, was sich an den Nierengefäßen als diabetische Nephropathie äußert und unbehandelt schlussendlich im chronischen Nierenversagen mündet. In der klinischen Diagnostik ist hier die Mikroalbuminurie wegweisend, aber auch andere Proteine ( $\alpha$ 1-Mikroglobulin, Immunglobulin G) werden bei diesen Patienten vermehrt über die Nieren ausgeschieden. Über den Nachweis von Mikroproteinen im Urin können bei diabetischen Patienten auch schon sehr frühe Stadien nephropathischer Veränderungen erfasst werden. Mit der Mikroproteinurie einher geht ein Verlust der Tag-Nacht-Blutdruckvariabilität und ein Verlust der nächtlichen Blutdrucksenke<sup>179</sup>, d.h. die Patienten gehen vom Dipper- in den Nondipper-Status über<sup>180</sup>. Diese Konstellation liegt auch bei normotensiven Diabetikern vor, wobei die mittleren 24h-Blutdruckwerte durch den Verlust des nächtlichen Blutdruckabfalls erhöht sind<sup>181</sup>. Ursache der fehlenden nächtlichen Blutdrucksenke ist möglicherweise unter anderem eine erhöhte sympathische Aktivität<sup>141</sup>. In einer Studie an Kindern mit Typ-I-Diabetes konnte gezeigt werden, dass sich simultan mit der Entwicklung der Mikroproteinurie ein arterieller Hypertonus entwickelte<sup>182</sup>. Umgekehrt lässt sich aus einem Anstieg des nächtlichen systolischen Blutdrucks die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagen, und damit einer Zunahme der Nephropathie<sup>183</sup>.

#### IV.4.3 Thrombozytenaggregabilität und fibrinolytische Aktivität

Die Thrombozyten sind wichtiger zellulärer Bestandteil für die Blutstillung und bei Vorliegen von Endothelläsionen maßgeblich für das Fortschreiten der thrombotischen Verengung verantwortlich<sup>184</sup>. Sie gehören mit den Erythrozyten zu den kleinsten korpuskulären Blutbestandteilen und sind wie diese ebenfalls kernlos. Sie bestehen vor allem aus Proteinen: Strukturproteine, Granulaspeicherproteine, Glykoproteinen und Granulamembranproteine. Durch die Strukturproteine sind die Thrombozyten in der Lage ihre Form zu verändern, was eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenadhäsion und -aggregation spielt.

Die Granula werden in drei Gruppen unterteilt<sup>185</sup>:

- elektronendichte Granula enthalten ATP, ADP, Calcium, Serotonin und Guaninnukleotide,
- $\alpha$ -Granula enthalten Proteine zur Adhäsion und Aggregation, Gerinnung, Wachstum, Entzündung und Chemotaxis
- Lysosomen

Die Granula werden bei Stimulation entleert, indem die Membranen der Granula und Lysosomen im Rahmen der Exozytose mit der Plasmamembran der Thrombozyten verschmelzen. Hierdurch kommt es zur Ausbildung neuer spezifischer Oberflächenproteine auf der Zellmembran der Thrombozyten. In der Thrombozytenmembran sind verschiedene Glykoproteinkomplexe (z.B. GP Ib-V-X und GP IIb-IIIa) enthalten, die wichtig sind für die Thrombozytenadhäsion und -aggregation<sup>186</sup>. Weitere wichtige Rezeptoren in der Thrombozytenmembran sind die Rezeptoren für Adenosindiphosphat, die zum einen den Calciumanstieg regeln (P2Y1 und P2X1) und zum anderen die Empfindlichkeit gegenüber



aktivierenden Substanzen wie ADP verändern (P2Y<sub>12</sub>). Letzterer wurde erst kürzlich entdeckt<sup>187</sup>. Die Thrombozyten besitzen ferner Rezeptoren für Arachidonsäure, Serotonin und Epinephrin. Außerdem verfügen sie über  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren und eine geringe Anzahl von  $\beta$ -Rezeptoren.

Es werden Plättchensubpopulationen geringer, mittlerer und hoher Dichte unterschieden, von denen die Subpopulation geringer Dichte den höchsten Präaktivierungsgrad besitzt. Die Aktivierung erfolgt zum einen über die Adhäsion an Kollagenfasern bei Endothelläsionen oder bei gestörter Endothelfunktion bzw. erhöhter Permeabilität unter Vermittlung des von-Willebrand-Faktors.

Zunächst kommt es zur Thrombozytenadhäsion, vermittelt über die in die Membran eingelagerten Proteine. Diese ist grundsätzlich reversibel und stellt die erste Phase der Blutgerinnung dar. Durch Aktivierung der Prostaglandinsynthese und Ausschüttung von gefäßaktiven Substanzen, Phospholipiden und Thrombozytenfaktoren werden die Thrombozyten irreversibel verklumpt – es kommt zur Thrombusbildung.

Der Grad der Thrombozytenaktivierung kann ermittelt werden durch Messung der Plasmaspiegel von Plättchenfaktor 4 und  $\beta$ -Thromboglobulin. Eine körpereigene Hemmung der Thrombozytenaggregation erfolgt unter anderem über Prostaglandine durch Aktivierung der Adenylatcyclase<sup>188</sup>.

Die Thrombozytenaggregation kann medikamentös nun auf verschiedenen Wegen blockiert bzw. gehemmt werden:

Durch die Acetylsalicylsäure (ASS) wird die Cyclooxygenase, ein ubiquitär im Körper vorkommendes membrangebundenes Enzym, gehemmt. Die Cyclooxygenase steht ganz am Anfang eines weit verzweigten Biosyntheseweges, in dessen weiteren Verlauf die Prostaglandin-, Thromboxan- und Prostacyclinsynthese erfolgt. Für die Wirkung der ASS am Thrombozyten stellt die irreversible Hemmung der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Bildung durch Acetylierung der Cyclooxygenase den entscheidenden Mechanismus dar. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese in den Gefäßendothelien hingegen ist reversibel, da die Endothelzellen schnell wieder in der Lage sind, Cyclooxygenase neu zu synthetisieren<sup>189</sup>.

Ticlopidin und Clopidogrel gehören zu den Thienopyridinverbindungen, wobei Clopidogrel ein Derivat des Ticlopidin ist. Der Wirkmechanismus des Clopidogrels beruht auf einer selektiven, irreversiblen Blockierung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors, eines Subtyps der ADP-Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran. Indem ADP den Rezeptor P2Y<sub>12</sub> aktiviert, wird die cAMP-Bildung gehemmt, durch Aktivierung des Rezeptor P2Y<sub>1</sub> wird die Phospholipase aktiviert. Über diese beiden Wege wird eine Konformationsänderung des GPIIb/IIIa-Komplexes vermittelt, was zur Thrombozytenaggregation führt. Clopidogrel und Ticlopidin bewirken nun über eine Hemmung der ADP-Aktivierung eine Hemmung der Thrombozytenaggregation<sup>190</sup>.

Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten: in diese Gruppe werden Abciximab, ein großmolekularer, monoklonaler Mausantikörper, Tirofiban, ein nonpeptidischer und Eptifibatide, ein peptidischer kleinmolekularer reversibler Rezeptorantagonist, eingeordnet. Abciximab hat mit 10 Minuten eine kurze Plasmahalbwertszeit, durch die irreversible Thrombozytenaggregationshemmung liegt die Wirkdauer jedoch bei 12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit von Tirofiban und Eptifibatide liegt jeweils bei 2 Stunden, die Wirkdauer beträt 4 Stunden. Diese heterogene Gruppe von Substanzen, die an der gemeinsamen Endstrecke der Thrombusbildung angreifen, hemmt die Thrombozytenaggregation über eine reversible bzw. irreversible Blockade des Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors auf aktivierten Thrombozyten, sodass die Bindung von Fibrinogen, des von-Willebrand-Faktors und anderen Adhäsionsliganden verhindert wird<sup>191</sup>. Durch Einsatz dieser Medikamente als Begleittherapie zur Katheterintervention konnte eine deutliche Risikoreduktion für Tod und Myokardinfarkt bei Patienten mit positivem Troponin oder ST-Streckensenkungen im EKG erreicht werden<sup>192</sup>.

Kürzlich wurde auch für die Substanzklasse der ACE-Hemmer beschrieben, dass sie über thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften verfügt<sup>193</sup>. Bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion fand sich bei Einnahme von ACE-Hemmern eine Reduktion des Herzinfarkttrisikos<sup>194</sup>. In der PROGRESS-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Perindopril in Kombination mit Indapamid zu einer relativen Risikoreduktion von Rezidivinfarkten um 28% führt<sup>195</sup>. Die HOPE-Studie konnte nachweisen, dass durch die Einnahme des ACE-Hemmers Ramipril bei nur geringer Blutdrucksenkung das relative Schlaganfallrisiko um 33% gesenkt wird<sup>196</sup>, ein Effekt, der nicht nur der Blutdrucksenkung zugeschrieben werden kann.

Auch die Statine üben neben der cholesterinsenkenden Wirkung eine thrombozytenaggregationshemmende und plaquestabilisierende Wirkung aus. Verschiedene Studien (CARE, LIPID) wiesen bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben oder an einer koronaren Herzerkrankung leiden, unter Gabe von Statinen eine Senkung des Schlaganfallrisikos um 20-30% nach. In der „Heart Protection Study“ wurden Patienten mit erhöhtem vaskulären Risiko unter Gabe von Simvastatin untersucht. Es fand sich hier eine Risikoreduktion von etwa 25% für Schlaganfälle<sup>197</sup>, bei einer Risikoreduktion von 20-30% für alle vaskulären Ereignisse. Die Wirkung war unabhängig von den initialen Cholesterinwerten. Der Einsatz der Statine ist sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse gerechtfertigt.

Man unterscheidet in der Funktion der Thrombozyten zum einen die Aktivierung, d.h. Sekretion der in den Granula gespeicherten Gerinnungsfaktoren, Proteine, Wachstumsfaktoren und Enzyme, und zum anderen die Adhäsion bzw. Aggregation. Diese Vorgänge wurden jeweils in Hinblick auf ihre tageszeitliche Verteilung bzw. Reagibilität auf definierte Ereignisse untersucht.

#### Thrombozytenaktivierung:

Durch Messung von Plättchenfaktor IV und  $\beta$ -Thromboglobulin kann der Grad der Thrombozytenaktivierung erfasst werden. Auch die Messung von GMP-40 stellt einen guten Marker zur Erfassung des Aktivierungsgrades dar<sup>198</sup>.

Im tageszeitlichen Verlauf finden sich die niedrigsten Konzentrationen des Plättchenfaktors IV und des  $\beta$ -Thromboglobulin in liegender Position zwischen 7.00 und 8.00 Uhr morgens. Innerhalb von zehn Minuten nach dem Aufstehen Uhr steigen die Konzentrationen in Abhängigkeit von körperlicher Aktivität signifikant an<sup>199</sup> mit maximalen Werten um 10 Uhr<sup>200</sup> bzw. um 15Uhr<sup>199</sup>. Parallel zum Anstieg des Plättchenfaktors IV und des Thromboglobulins steigt auch die Expression des Membranproteins GMP-140 an. Für dieses findet sich ein Anstieg in der Zeit von 6.00 Uhr bis 9.00 Uhr<sup>201</sup>. Auch in Streßsituationen sind die Plasmakonzentrationen von Plättchenfaktor 4 und Thromboglobulin signifikant erhöht und werden weder durch die Gabe von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Blockern noch durch die Gabe von Acetylsalicylsäure beeinflusst<sup>202</sup>. Die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten zeigt eine 24-Stunden-Rhythmik mit einem Maximum um 13.50 Uhr, die Plasma-Serotoninkonzentration verläuft in einem 12-Stunden-Rhythmus<sup>206</sup>.

#### Thrombozytenadhäsion und –aggregation:

Für die Thrombozytenadhäsion finden sich die höchsten Werte am Morgen<sup>203</sup>. Die Thrombozytenaggregabilität steigt am Morgen zwischen 6.00 Uhr und 9.00 Uhr sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer bestehenden KHK bzw. Arteriosklerose signifikant an<sup>204,205</sup>. Ein weiterer Anstieg findet sich am Nachmittag<sup>206,207</sup>. Die niedrigsten Werte finden sich in der Nacht<sup>208</sup>. Die Thrombozytenaggregabilität ist – ebenso wie die hämodynamischen Parameter – abhängig von einer aufrechten Körperposition<sup>39,209</sup>: Nach dem morgendlichen Aufstehen steigen innerhalb von zehn Minuten Thrombozytenaggregabilität deutlich und fibrinolytische Aktivität mäßig an. Körperliche Aktivität

bewirkt darüber hinaus keinen weiteren Anstieg der Thrombozytenaggregabilität, führt jedoch zu einem signifikanten Anstieg der Fibrinolyse<sup>210</sup>, sodass als wesentlicher Auslöser der Zunahme der Thrombozytenaggregabilität das Aufrichten aus dem Liegen anzusehen ist. In einer Untersuchung an 16 gesunden Probanden, in welcher die Thrombozytenaggregabilität und auch der Serumspiegel der Katecholamine in Abhängigkeit von definierten Aktivitäten bestimmt wurde, konnte diese Vermutung bestätigt werden<sup>211</sup>. Nach Blockierung der alpha-2-adrenergen Rezeptoren durch Yohimbin sinkt die orthostatisch bedingte Thrombozytenaggregabilität um  $63 \pm 11\%$ , während der durch körperliche Aktivität bedingte Anstieg unbeeinflusst bleibt<sup>212</sup>. Kein Zusammenhang mit der morgendlich ansteigenden Thrombozytenaggregabilität fand sich für die alpha-2-Adrenozeptordichte bzw. -affinität<sup>213</sup>, sowie für die Oberflächenantigene P-Selectin, aktiviertes Glykoprotein IIb, IIIa und das Glykoprotein Ib-IX<sup>209</sup>.

#### Gerinnungsparameter:

Für die Gerinnungsparameter Quick, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit (TZ) fand sich ebenfalls eine circadiane Rhythmik, wobei der Quick-Wert am späten Nachmittag höher war als am frühen Morgen und die PTT und TZ ihr Maximum am Abend bzw. in der Nacht erreichten. Andere an der Gerinnung beteiligte Faktoren (Fibrinogen, Faktor II, VII, VIII, IX<sup>214</sup>, alpha-1-Antitrypsin) zeigten ebenfalls einen von der Tageszeit abhängigen Verlauf mit den höchsten Werten am Morgen<sup>215</sup>. Am Morgen finden sich ebenfalls erhöhte Konzentrationen des Prothrombinfragments F1+2<sup>216</sup>. Die Plasmakonzentrationen von Plasminogen, alpha-2-Makroglobulin, Antithrombin-III-(ATIII)-Antigen, Faktor V und Fibrinogen-Spaltprodukte waren unabhängig von der Tageszeit<sup>203</sup>.

#### Einfluss von Stress auf die Thrombozytenfunktion und das Blutgerinnungssystem:

Unter Einfluss von mentalem Stress ist einerseits eine Aktivierung der Thrombozyten zu beobachten (s.o.), andererseits kommt es mit dem Anstieg von Zellzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit zur Hämokonzentration, wobei der Anstieg der Leukozyten- und Thrombozytenzahl relativ höher als der Anstieg der Hämoglobinkonzentration ist<sup>217</sup>. Auch ein Anstieg des Fibrinogens, das ein unspezifisches Akute-Phase-Protein darstellt<sup>218</sup>, ist zu beobachten. Für die Adrenalin- und Noradrenalinplasmaspiegel findet sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg<sup>202</sup>. Nach Infusion von Adrenalin, ebenso wie nach mentalem Stress und körperlicher Belastung, stiegen die Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigens sowie die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren VII und VIII an. Unter Stressbedingungen ist außerdem auch eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität zu beobachten<sup>219</sup>.

#### Einfluss von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus auf die Thrombozytenfunktion:

Bei Hypertonikern finden sich ebenso wie bei normotensiven Personen am Morgen niedrigere Schwellenkonzentrationen für die Auslösung der Thrombozytenaggregation durch Adrenalin als am Abend, die Schwellenkonzentration für ADP hingegen zeigt keine tageszeitliche Abhängigkeit. Auch bei hypertensiven Patienten besteht kein Zusammenhang zwischen dem morgendlichen Anstieg der Thrombozytenaggregabilität und der alpha-2-Adrenozeptordichte bzw. -affinität. Zwischen der Sensibilität auf Adrenalin und dem morgendlichen Abstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks liegt eine negative Korrelation vor<sup>220</sup>. Ein morgendlicher Anstieg der Thrombozytenaggregabilität findet sich auch bei diabetischen Patienten<sup>221</sup>, wobei sich Diabetiker mit autonomer Neuropathie bei Verlust der nächtlichen parasympathischen Aktivität, mit erhöhten Werten des von-Willebrand-Faktors und einer insgesamt verminderten fibrinolytischen Aktivität ohne circadiane Variation der PAI-1-Aktivität kontinuierlich in einem prothrombotischen Zustand befinden<sup>222</sup>. Signifikant ist auch die im Vergleich zu gesunden Personen verstärkte und prolongierte Thrombozytenaggregabilität (17.00-04.00 Uhr) in Reaktion auf Serotonin<sup>208</sup>.

### Fibrinolytische Aktivität:

Während die höchste Thrombozytenaggregabilität in den Morgenstunden vorliegt, findet sich ein gegensinniger Verlauf für die fibrinolytische Aktivität: das Maximum findet sich hier in den Abendstunden, das Minimum in den frühen Morgenstunden<sup>231</sup>. Die Fibrinolyse, in deren Mittelpunkt das Plasmin steht, ist der Gegenspieler zur Blutgerinnung und lässt sich charakterisieren durch hohe Aktivitäten des tissue-type-plasminogen-Aktivators (t-PA) und geringe des t-PA-Antigens und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1). Im Tagesverlauf liegt der Hauptteil des t-PA zusammen mit dem PAI-1 als 110kDa-Komplex vor<sup>223</sup>. t-PA gehört zu den Serinproteasen und wird in Endothelzellen hergestellt. Seine Aktivität ist durch PAI 1 hemmbar. PAI 1 gehört zu den Serpinen, wird in Blutplättchen gespeichert und nach Aktivierung der Thrombozyten freigesetzt. Durch Komplexbildung mit t-PA verhindert es die Anhaftung des t-PA an Plasminogen. Uneinigkeit herrscht darüber, ob die Änderung der fibrinolytischen Aktivität vor allem der Änderung der t-PA-Aktivität oder der PAI-1-Sekretion zuzuschreiben ist<sup>231,224,226</sup>. Aufgrund des beschriebenen Mechanismus ist anzunehmen, dass der morgendliche Anstieg des PAI 1 einen Verbrauch des t-PA bedingt und damit direkt zu einer Erhöhung des t-PA-/ PAI-1-Spiegels führt<sup>225</sup>.

PAI-1 weist unter normaler körperlicher Aktivität eine circadiane Rhythmik mit den höchsten Werten um 3.00 Uhr und den niedrigsten um 18.00 Uhr auf. Im Verlauf des Vormittags nehmen die Plasmaspiegel von PAI-1 und t-PA-PAI-1-Komplex ab<sup>226</sup>. Im Vergleich zu den morgendlichen Werten findet sich in den Abendstunden eine Reduktion von 30-40% für die PAI-1-Aktivität und das t-PA Antigen<sup>227</sup>. Der Anstieg zu bzw. Abfall von den maximalen Werten ist jeweils sehr steil, während der Kurvenverlauf hinsichtlich der minimalen Werte deutlich flacher ist<sup>228</sup>. Zeitgleich mit abnehmender PAI-1-Aktivität nimmt die Konzentration des Plasmin-Plasmin-Inhibitor-Komplexes, der ein Maß für die intravaskulär vorliegende Plasmin-Fraktion ist, zu<sup>216</sup>. Ein entgegengesetzter Verlauf findet sich für das t-PA: hier findet sich ein Anstieg im Tagesverlauf mit den höchsten Werten am Nachmittag<sup>229</sup>. Im Tierversuch an 180 Wistar-Ratten konnte gezeigt werden, dass die circadiane Rhythmik der fibrinolytischen Aktivität lichtabhängig ist: unter kontinuierlicher Beleuchtung über fünf Wochen war die fibrinolytische Aktivität in der zweiten Tageshälfte im Vergleich zu den Ausgangswerten deutlich reduziert, ebenso nach wöchentlich alternierendem Wechsel des Tag-Nacht-Rhythmus, hier jedoch in geringerer Ausprägung<sup>230</sup>.

Bei Personen mit hohen PAI-1-Spiegeln findet sich ebenfalls ein nachmittäglicher Abfall, jedoch mit größerer Amplitude bei übergewichtigen Personen. Bestehen akute Entzündungen oder Infektionen, so findet sich eine große Variabilität bzw. Aufhebung der tageszeitabhängigen Veränderung von t-PA, PAI-1 und dem t-PA-Antigen. Die circadiane Rhythmik ist abgeschwächt bei älteren Personen, eine gestörte circadiane Rhythmik findet sich bei Personen, die im Schichtdienst arbeiten<sup>231,232</sup>. Bei Frauen, die postmenopausal mit einer hormonellen Substitutionstherapie mit Östrogen behandelt werden, konnte eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität über eine Senkung speziell des morgendlichen PAI-1-Spiegels und insgesamt der t-PA-Antigen-Aktivität beobachtet werden, wobei die tageszeitliche Rhythmik beibehalten wird<sup>233</sup>. Bei Typ I-Diabetikern mit einer cardialen autonomen Neuropathie findet sich eine deutliche Verminderung der morgendlichen fibrinolytischen Aktivität sowie eine Aufhebung der circadianen Rhythmik des PAI-1<sup>222</sup>.

Eine signifikante circadiane Rhythmik konnte auch für das antikoagulatorische System beschrieben werden: Es finden sich für das Protein C und das Protein S maximale Werte um 6.00 Uhr und minimale Werte zwischen 12.00 und 24.00 Uhr, AT III zeigt eine maximale Aktivität um 18.00 Uhr und eine minimale um 12.00 Uhr. Der Heparin-Kofaktor zeigt keine tageszeitliche Abhängigkeit<sup>234</sup>.

Nach Aufrichten aus dem Liegen zum Stehen steigt die Thrombozytenaggregabilität signifikant an (s.o.), während die fibrinolytische Aktivität nur moderat ansteigt. Gegensätzlich ist jedoch die Reaktion auf körperliche Aktivität: hier ist ein deutlicher Anstieg der fibrinolytischen Aktivität zu beobachten<sup>210</sup> und zwar abhängig von der Intensität und der Dauer der körperlichen Belastung<sup>235</sup>. Die Aktivitäten von t-PA und PAI-1 zeigen einen entsprechenden Anstieg bzw. Abfall unter Belastung, der 1. abhängig von der Tageszeit und 2. von der Intensität, nicht jedoch von der Dauer der körperlichen Belastung, ist<sup>236</sup>. Die Reduktion der PAI-1-Konzentration, die während der körperlichen Aktivität erreicht wird, hat keinen systemischen fibrinolytischen Effekt, dieser kann jedoch durch regelmäßiges, anstrengendes Training erreicht werden<sup>237</sup>. Durch Ausdauertraining wird die fibrinolytische Aktivität sowohl bei Männern als auch bei Frauen erhöht, jedoch auf unterschiedlichen Wegen: während bei Männern nach sechsmonatigem Training die PAI-1- und t-PA-Antigen-Aktivität abnimmt, steigt bei den Frauen die t-PA-Aktivität an. Die jeweils anderen Parameter blieben unbeeinflusst<sup>238</sup>.

Durch Einnahme eines ACE-Hemmers wurde insbesondere die morgendliche PAI-1- und t-PA-Antigen-Aktivität deutlich reduziert. Der Spiegel des t-PA-Antigens wurde durch die Einnahme eines ACE-Hemmers nicht verändert<sup>194</sup>. Die Blockade von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Rezeptoren durch Propanolol bzw. Phentolamin hat keinen Einfluss auf die circadiane Rhythmik der fibrinolytischen Aktivität respektive des PAI-1- bzw. t-PA-Spiegels<sup>239, 240</sup>.

Bei auf Grönland lebenden Inuit, bei denen die Prävalenz von Myokardinfarkten sehr niedrig ist, wurde bei der Untersuchung der t-PA und PAI-1-Aktivität ein deutlich steilerer Anstieg der morgendlichen t-PA-Aktivität bzw. Abfall der PAI-1-Aktivität im Vergleich zu Personen kaukasischer Abstammung<sup>241</sup> gefunden<sup>242</sup>.

Acetylsalicylsäure (ASS) wurde 1899 von der Firma Bayer patentrechtlich geschützt. L.L. Craven, der unter ASS eine Verlängerung der Blutungszeit beobachtete, empfahl 1953, das Medikament zur Thromboseprophylaxe einzusetzen. Sir John Vane entschlüsselte 1971 die Wirkungsweise der Acetylsalicylsäure und stellte dar, dass die Wirkung über die Hemmung der Prostaglandine erfolgt. Für seine Arbeit erhielt er 1982 den Nobelpreis für Medizin. Der Effekt von ASS bezüglich Reduktion der Herzinfarkt- und Schlaganfallinzidenz wurde in vielen Studien (CAST, IST, MAST-I) untersucht, die sämtlich Sekundärpräventionsstudien waren. Als Ergebnis fand sich in der IST- und in der CAST-Studie eine Reduktion der Rezidivrate für Schlaganfälle, in der CAST-Studie fand sich zusätzlich eine leichte aber signifikante Senkung der Schlaganfallmortalität für den folgenden Monat. Die kombinierte Auswertung von CAST- und IST-Studie ergab, dass 100 Personen nach einem Schlaganfall mit ASS behandelt werden müssen, um die Ereignisse „früher Tod, Rezidivinfarkt oder später Tod“ bei einem Patienten zu verhindern<sup>243</sup>. Eine Metaanalyse der genannten drei Studien zeigte, dass die frühe Behandlung mit ASS, d.h. innerhalb der ersten 48 Stunden nach Manifestation des Schlaganfalles, die Mortalität und den Behinderungsgrad in den folgenden sechs Monaten geringfügig aber signifikant reduziert<sup>244</sup>. In der Akutsituation sollte eine höhere Dosis ASS gegeben werden, d.h. mindestens 150mg als so genannte „Loading-Dose“<sup>248</sup>. Im Rahmen der TOAST-Studie wurde untersucht, wie sich die Einnahme von ASS auf die Schwere des Schlaganfalles auswirkt. Etwa 40% der eingeschlossenen Patienten haben in der Woche vor Manifestation des Schlaganfalles ASS eingenommen. In dieser Gruppe war die Symptomatik unter Anwendung des NIHSS-Score bei Manifestation des Schlaganfalles signifikant schwächer ausgeprägt. Auch drei Monate nach Manifestation des Schlaganfalles tendierte diese Gruppe zu einer mildereren Symptomatik. Keine Unterschiede gab es hinsichtlich der Früh- und Spätmortalität zwischen der ASS-Gruppe und der Nicht-ASS-Gruppe. Auch auf die Infarktgröße hatte die vorangegangene Einnahme von ASS in dieser Studie keinen Einfluss<sup>245</sup>. Die der ASS



zugeschriebene Risikoreduktion in der sekundären Prophylaxe von Rezidivinfarkten an Hirn oder Herz oder vaskulärem Tod wird mit etwa 25% angegeben<sup>246,247,248</sup>, wobei diejenigen, die zur Hochrisikogruppe zu rechnen sind, mit einer ca. 30%igen Reduktion noch etwas mehr von der antithrombotischen Medikation profitieren<sup>249</sup>. Die Verwendung der Kombination ASS (50mg) und Dipyridamol (400mg) addiert die Einzeleffekte von ASS und Dipyridamol und führt so zu einer 37%igen Risikoreduktion (ESPS-II-Studie)<sup>250</sup>. Eine zusätzliche Reduktion der kombinierten Endpunkte um 8,7% wird erreicht bei Verwendung von Clopidogrel statt ASS zur Sekundärprophylaxe<sup>251</sup>. Das entspricht fünf zusätzlich verhinderten Ereignissen pro Jahr bei Verwendung von Clopidogrel (Clopidogrel 24, ASS 19)<sup>252</sup>. Die CAPRIE-Studie verglich als groß angelegte randomisierte Blindstudie die protektive Wirkung von 75mg Clopidogrel/ Tag gegenüber 325mg ASS/ Tag über einen Zeitraum von im Mittel 1,91 Jahren. Es wurden 19185 Patienten, bei denen sich kürzlich ein ischämischer Infarkt oder ein Myokardinfarkt ereignet hatte, bzw. bei denen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bekannt war, in die Studie eingeschlossen. Während des Beobachtungszeitraumes traten 1960 Erstereignisse auf. Im Ergebnis zeigte sich eine bessere Wirksamkeit des Clopidogrel in der Verhinderung von ischämischem Infarkt, Myokardinfarkt oder pAVK<sup>251</sup>, wobei die höchste Risikoreduktion, nämlich 23,8% für die Patientengruppe mit einer pAVK gefunden wurde<sup>253</sup>. Besonders von der Behandlung mit Clopidogrel profitierten auch die Hochrisikopatienten<sup>254</sup>. Untersuchungsthema der aktuell durchgeführten MATCH-Studie ist, ob durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu einer bestehenden ASS-Medikation bei Patienten, die eine TIA oder einen ischämischen Infarkt erlitten haben und der Hochrisikogruppe zugerechnet werden können, eine weitere Risikoreduktion erreicht werden kann. In der CURE-Studie konnte für Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem non-Q-wave-Myokardinfarkt der Nutzen dieser Doppelmedikation belegt werden<sup>254</sup>.

Für die primäre Herzinfarkt- und Schlaganfallprävention wird aktuell neben der Kontrolle der Risikofaktoren die niedrig dosierte Gabe von ASS (75-160mg/d) bei Hochrisikogruppen (Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken >10% in den nächsten 10 Jahren) empfohlen. Patienten mit einem chronischen Vorhofflimmern sollten antikoaguliert werden; diejenigen, bei denen außer dem Vorhofflimmern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, können auch mit ASS behandelt werden<sup>255</sup>.

Zu der Hochrisikogruppe werden auch die Diabetiker gezählt, da sie sich dauerhaft in einem präthrombotischen Stadium befinden. Bei dieser Patientengruppe sollte man besonderes Augenmerk auf die frühestmögliche Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer legen, um Komplikationen zu verhindern<sup>256</sup>.

Darüber, wie der Zeitpunkt der Manifestation eines Schlaganfalles oder eines Herzinfarktes durch die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmer beeinflusst wird, gibt es nur wenige Daten: Demnach kann durch Einnahme von ASS die Zahl der sich am Morgen bzw. Vormittag ereignenden Herzinfarkte reduziert werden<sup>45</sup>, während dies auf die morgendliche Häufung von Schlaganfällen keinen Einfluss hat<sup>81,64</sup>.

#### IV.4.4 Infektionen als Risikofaktor für die Manifestation eines Schlaganfalles

Neben den „klassischen“ Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchen und Hyperlipoproteinämie, kristallisieren sich nun auch Infektionen als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Schlaganfalles oder Herzinfarktes heraus.

Ein zerebraler Gefäßverschluss mit nachfolgendem Untergang von Nervenzellgewebe setzt auf der einen Seite zunächst eine lokale und später auch generalisierte Entzündungskaskade in Gang. Auf der anderen Seite führen akute oder chronische Entzündungen zum so genannten hämatologischen Streßsyndrom<sup>257</sup>. Ein entzündlicher Status wird hierbei durch die oben genannten Risikofaktoren auf unterschiedlichen Wegen hervorgerufen. Mittler der Entzündungsreaktion sind Zytokine, Chemokine und die zellulären Komponenten. Bei Verletzungen der Gefäßwand, z.B. durch Hyperlipidämie

hervorgerufen, erfolgt zunächst die Plättchenaggregation und die Einwanderung von Makrophagen. Durch die Ausschüttung von PDGF<sup>c</sup> wird die Gefäßwandmuskulatur zur Proliferation angeregt, sodass in der Folge ein atheromatöser Plaque entsteht und eine Dysfunktion der Gefäßwand resultiert<sup>258</sup>. Nach einem Gefäßverschluss kommt es zur Einwanderung von Leukozyten in das ischämische Areal<sup>259</sup>. Diese regen Makrophagen, weitere Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen und im Gehirn vornehmlich die Mikroglia zur Ausschüttung von Zytokinen an<sup>260</sup>. Zur Gruppe der Zytokine gehören die Interleukine, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und transforming growth factor- $\beta$ <sup>261</sup>. Die Zytokine führen über eine Änderung der Proteinsynthese in der Leber unter anderem zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins, Serumamyloids und Fibrinogens. Durch Chemokine wird die interzelluläre Kommunikation geregelt, weiterhin locken auch sie Entzündungszellen an<sup>262</sup>. Bezüglich der koronaren Herzerkrankung konnte ein Zusammenhang mit erhöhten Fibrinogen-Spiegeln, Leukozytenzahl und BSG-Beschleunigung hergestellt werden<sup>263,264</sup>. Das CRP ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, das typenunspezifisch C-Pneumokokkenpolysaccharide präzipitiert, Bakterien unspezifisch opsoniert u. Komplement aktiviert. Es gehört gemeinsam mit dem Fibrinogen zu den Akute-Phase-Proteinen und führt bei Vorliegen einer Infektion zu einem prokoagulatorischen Status<sup>265</sup>. Zu einer Erhöhung kommt es vor allem bei bakteriellen Infekten, bei viralen Infekten findet sich nur eine geringe Erhöhung. Eine Erhöhung des CRP ist ein sehr sensibler aber unspezifischer Marker für das Vorliegen eines akuten Gewebsunterganges<sup>266</sup>.

Auch durch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wird die Akute-Phase-Reaktion gemessen: Eine beschleunigte BSG zeigt eine Zunahme der Plasmakonzentration an großen Proteinen wie Fibrinogen und Immunglobulinen an. Die Beschleunigung der BSG kommt dadurch zustande, dass durch die Proteine die Erythrozytenaggregation gefördert wird und diese dadurch schneller in der Blutsäule fallen. Das Fibrinogen ist ein in der Leber gebildetes Glykoprotein. Es ist als Substrat für Thrombin die Vorstufe von Fibrin und wirkt regulierend bei der Thrombozytenaggregation<sup>267</sup>. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ist die Fibrinogenkonzentration ebenso wie das CRP erhöht<sup>268</sup>.

Aktiviertes Protein C – APC - ist das wichtigste antithrombotische Enzym des Protein-C-Systems. Seine Funktion besteht darin, die aktivierten Faktoren Va und VIIIa zu inhibieren und die Fibrinolyse durch Hemmung von PAI-1 zu fördern<sup>269</sup>, weiterhin vermindert es die Ausschüttung von Interleukin-8 und TNF<sup>270</sup>. Bei Schlaganfallpatienten, bei denen in der vorangegangenen Woche eine Infektion bestand, fand sich in einer Untersuchung von Macko et al.<sup>271</sup> eine signifikante Erniedrigung des APC-Spiegels. Der Protein-C- und -S-Spiegel im Serum war jeweils nicht verändert. Eine inverse Korrelation bestand zwischen APC-Spiegel und PAI-Aktivität.

Durch verschiedene Untersuchungen konnte belegt werden, dass virale oder bakterielle Infektionen<sup>272</sup>, die nicht primär das zentrale Nervensystem bzw. das cerebrale Gefäßsystem betreffen, das Risiko für die Manifestation eines Schlaganfalles insbesondere in der darauf folgenden Woche<sup>273,274</sup> unabhängig von allen anderen bestehenden Risikofaktoren erhöhen<sup>275</sup>. Bei zwanzig<sup>275</sup> bis vierzig<sup>276</sup> Prozent der Patienten, die einen ischämischen Infarkt erlitten haben, lässt sich ein kürzlich vorangegangener Infekt eruieren. Insbesondere trifft dies auf jüngere Patienten<sup>272,277</sup>, die keine weiteren Risikofaktoren aufweisen, zu<sup>278</sup>. Besteht eine fieberhafte Infektion, ist dies ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome des Patienten auf der einen Seite<sup>279</sup>, auf der anderen Seite ist das neurologische Defizit auch schon bei der Krankenhausaufnahme größer, wenn gleichzeitig Fieber<sup>280</sup> bzw. eine Infektion<sup>278</sup> besteht. Eine Infektion erhöht das Risiko für kardioembolische Infarkte und arterio-arterielle Embolien<sup>281</sup>. Auch für Infarkte auf dem Boden einer Dissektion ist das Risiko erhöht, wenn eine Infektion besteht<sup>282</sup>. Vor dem Hintergrund einer Infektion ereignen sich vermehrt kortikale Infarkte<sup>279</sup>. Es besteht kein Zusammenhang

---

<sup>c</sup> Platelet derived growth factor

zwischen einer bestehenden Infektion und der Entwicklung lakunärer Infarkte<sup>278</sup>. Schlaganfallpatienten mit einer vorangegangenen Infektion weisen erhöhte D-Dimer-Konzentrationen und in der akuten Phase auch erhöhte Fibrinogenspiegel auf<sup>283</sup>, sodass die Untersuchung dieser Laborparameter einen Hinweis auf einen Triggermechanismus des Infarktes geben kann. Zu den Infektionen, die das Risiko eines ischämischen Infarktes erhöhen, gehören vor allem Infekte der oberen Luftwege, Zahnentzündungen und schlechter Zahnstatus (Karies, Periodontitis, periapikale Läsionen) und Entzündungen der Füße<sup>284, 278, 285</sup>. Ein sehr enger Zusammenhang besteht zwischen dem Vorliegen einer Sepsis bzw. Bakteriämie und der Manifestation eines ischämischen Infarktes: zehn Prozent der betroffenen Patienten erleiden einen Schlaganfall. Liegt eine infektiöse Endokarditis vor, so ist bei zwanzig Prozent der Patienten damit zu rechnen, dass sie einen Schlaganfall erleiden werden<sup>286</sup>. Andere Infektionserkrankungen, für die ein Zusammenhang mit ischämischen Infarkten gezeigt werden konnte, sind chronische Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae*<sup>287</sup> und *Helicobacter pylori*<sup>288</sup> sowie AIDS<sup>289,290,291</sup>. Seltener spielen Herpes-Infektionen<sup>292,293</sup> und Hepatitis-C-Infektionen<sup>294</sup> eine Rolle. Bei Kindern sind Schlaganfälle vereinzelt als Komplikation einer Varizellen-Infektion beschrieben worden<sup>295,296</sup>. Bei verschiedenen vaskulitischen und meningoencephalitischen Syndromen sind ischämische Infarkte als Komplikation bekannt<sup>281</sup>.

#### IV.4.5 Körperliche Aktivität und psychologischer Stress als Einflussfaktoren

Schwere körperliche Aktivität bei normalerweise eher unsportlichen Personen ist in der Lage einen Myokardinfarkt auszulösen. Die Beschwerdesymptomatik tritt oft schon während der Aktivität, meist innerhalb einer Stunde auf. Das Risiko, durch schwere körperliche Aktivität einen Myokardinfarkt zu erleiden, ist um so höher, je untrainierter man ist: mit zunehmendem Trainingslevel nimmt das relative Risiko sukzessive ab<sup>30</sup>. Inwieweit körperliche Aktivität in der Lage ist, die Manifestation eines Schlaganfalles zu triggern, wurde lediglich in einer Studie untersucht: hier zeigte sich, dass sich im Gegensatz zur Subarachnoidealblutung oder intracerebralen Blutung die cerebrale Ischämie vorwiegend in körperlicher Ruhe (Sitzen und Schlafen) ereignet<sup>61</sup>.

Entsprechend dem Vorschlag von Ainsworth et al.<sup>297</sup> lässt sich zwecks besserer Vergleichbarkeit körperliche Aktivität in so genannte MET (metabolic equivalent of task) einteilen. Ein metabolisches Äquivalent entspricht hierbei der Sauerstoffaufnahme im ruhigen Sitzen (3,5ml/kg/min). Die Ausübung nur leichter körperlicher Aktivität (<4,5 MET) wirkt sich nicht auf die Schlaganfallinzidenz aus. Werden nur sehr niedrige Werte erreicht, kann das - ebenso wie andere Risikofaktoren - als Prädiktor für die Manifestation eines Schlaganfalles gelten<sup>298</sup>. Bei einem Verbrauch von 1000-1999 sowie 2000-2999 kcal/Woche (entsprechend 20-39,9 bzw. 40-59,9 MET), also in einer Intensität, dass man ins Schwitzen kommt<sup>299</sup>, wird eine signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz beobachtet<sup>300</sup>, ein höherer Verbrauch führt zu keiner weiteren Senkung<sup>301</sup>. Maßgebend für die prophylaktische Wirkung ist die Regelmäßigkeit der körperlichen Aktivität<sup>302</sup>. Keine wesentliche Rolle spielt, in welchem Rahmen die körperliche Aktivität ausgeübt wird: körperliche Betätigung während der Arbeit wirkt sich hinsichtlich der Mortalitätsreduktion ebenso positiv aus wie sportliche Freizeitaktivität<sup>94,308</sup>. In einer Untersuchung diabetischer Frauen profitierten diejenigen, deren Schrittempo normalerweise höher ist, von einem damit verbundenen niedrigeren Herzinfarkttrisiko<sup>303</sup>. Körperliche Aktivität senkt sowohl bei Männern als auch bei Frauen<sup>304,303,305</sup> unabhängig von weiteren vorliegenden Risikofaktoren<sup>306</sup> das Schlaganfallrisiko um durchschnittlich 25-27%<sup>307</sup>, wobei dieser Effekt vermutlich über eine Senkung des Blutdrucks, Körpergewichts und BMI, Cholesterinspiegels sowie verbesserte Glukosetoleranz vermittelt wird<sup>308,299</sup>. Die prophylaktische Wirkung regelmäßiger körperlicher Aktivität bezüglich der Schlaganfallinzidenz zeigt sich vor allem im höheren Lebensalter<sup>309</sup>.

Stress und emotionale Aufregung werden oft als Risikofaktoren für die Manifestation eines Myokardinfarktes oder Schlaganfalles angesehen. Dieser Zusammenhang konnte durch eine große prospektive Studie aus Japan hinsichtlich der Schlaganfallmortalität bei Frauen und der Entwicklung

einer koronaren Herzerkrankung bei Männern und Frauen bestätigt werden<sup>310</sup>. Eine Untersuchung aus Großbritannien, die die Aufnahme Gründe in das Krankenhaus untersuchte, als Großbritannien bei der Fußballweltmeisterschaft im Endspiel gegen Argentinien verlor, ergab, dass an diesem Tag und den beiden folgenden Tagen das Risiko, wegen eines Myokardinfarktes in das Krankenhaus eingewiesen zu werden, um 25% gestiegen ist. Schlaganfälle oder Verkehrsunfälle nahmen im selben Zeitraum nicht zu<sup>311</sup>. Die Copenhagen City Heart Study untersuchte unter anderem den Zusammenhang zwischen Stress und dem Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle, nicht jedoch für nichttödliche<sup>312</sup>. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Caerphilly-Studie: das relative Risiko für einen tödlichen Schlaganfall betrug 3,36. Nach Einbeziehung kardialer Vorerkrankungen, Diabetes und Atemwegserkrankungen war es immer noch um das 2,5-fache erhöht<sup>313</sup>. Eine dänische Studie, die untersuchte, wie sich die Schlaganfallinzidenz von Eltern nach dem Tod eines Kindes verhält, fand keine Zunahme<sup>314</sup>. Ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Manifestation eines Hirninfarktes und vorangehendem psychologischen Stress fanden Macko et al. in einem mit 37 Patienten allerdings eher kleinen Patientenkollektiv<sup>274</sup>. In einer kubanischen Studie, in welcher die Patienten entsprechend der Typologie nach Friedman und Roseman als A- oder B-Typ eingeteilt wurden, fand sich bei den Personen, die jünger als 75 Jahre waren, ein enger Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Typ-A-Persönlichkeit und der Manifestation eines ischämischen Infarktes. Zusätzliche belastende Lebensumstände wie Erkrankungen oder Tod von Familienangehörigen erhöhen bei Hypertonikern oder Typ-A-Persönlichkeiten die Schlaganfallinzidenz<sup>315</sup>.

Zusammenfassend kann schwere körperliche Aktivität bei untrainierten Personen die Manifestation eines Myokardinfarktes triggern, bzgl. des ischämischen Infarktes liegen nur die Ergebnisse einer Studie vor. Regelmäßige, mäßig anstrengende körperliche Aktivität führt zu einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallinzidenz und –mortalität. Stress und emotionale Aufregung können ebenfalls als Triggerfaktoren für die Manifestation eines Myokardinfarktes sowie tödlichen Schlaganfalles angesehen werden. Bei Vorliegen einer Typ-A-Persönlichkeit nach Friedman und Roseman ist das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden erhöht.