

## VIII Diskussion

### VIII.1.1 Auswahl des Studienkollektivs

Während eines Jahres wurden konsekutiv alle Patienten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin mit der Aufnahmediagnose „Schlaganfall“ befragt. Zum Versorgungsgebiet dieses Haus gehört der Bezirk Berlin-Steglitz. Es handelt sich bei der Studie also nicht um eine Bevölkerungs-, sondern um eine Krankenhaus-basierte Untersuchung. Da Krankenhäuser angrenzender Bezirke ebenfalls Personen aus diesem Bezirk versorgen und auf der anderen Seite auch Bewohner anliegender Bezirke bei entsprechender Notwendigkeit in der Universitätsklinik versorgt werden, ist ein Überweisungs-bias nicht auszuschließen. Weiterhin wurden nur stationär behandelte Patienten befragt, ambulant in der Klinik betreute also nicht erfasst.

Des Weiteren entgingen diejenigen Patienten der Befragung, die aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes, erheblicher motorischer oder sensorischer Sprachstörungen oder einer schweren Bewusstseinsstörung nicht in der Lage waren, dem etwa einstündigen Interview zu folgen. Aus diesem Grunde erscheint es möglich, dass das Patientenkollektiv fälschlicherweise zu positiv dargestellt wird bzw. die oben aufgeführte Patientengruppe unterrepräsentiert ist.

Insgesamt ist das Studienkollektiv mit 190 Fällen eher klein. Insbesondere für die Monatsanalyse kommen jeweils nur kleine Fallzahlen zur Auswertung, sodass viele Analysen nicht durchgeführt werden können (z.B. monatliche bzw. jahreszeitliche Verteilung unter ASS bzw. Betablockern). Mit den in der Literatur gefundenen Angaben stehen unsere Ergebnisse trotz kleiner Fallzahlen in guter Übereinstimmung.

### VIII.1.2 Definition des Störungsbeginns

Sämtliche erhobene Zeitangaben beruhen auf Patienten- bzw. Angehörigenangaben, sind also subjektiv. In der Befragung wurden zum einen die Umstände am Tag des Schlaganfallbeginns erfasst, zum anderen wurde versucht, den üblichen Tagesablauf zu skizzieren. Letzteres mag möglicherweise ein künstliche, in dieser Form nicht bestehende Regelmäßigkeit vorspiegeln.

Ein wesentliches Problem dieser Studie stellte die Erfassung bzw. Definition des Zeitpunktes des Störungsbeginns der Schlaganfälle, die sich während des Nachtschlafes ereigneten, dar. Zur genaueren Eingrenzung des möglichen Zeitpunktes wurde als Störungsbeginn zunächst der letzte störungsfreie Zeitpunkt definiert. In einem zweiten Schritt wurde mittels eines Zufallszahlengenerators eine Zahl innerhalb des jeweiligen Schlafintervalls erzeugt und als Störungsbeginn definiert. Beide Verfahren stellen jeweils nur Näherungsverfahren dar. Ersteres ist beispielsweise dann vorteilhaft, wenn es darum geht, Patienten schnellstmöglich einer medizinischen Versorgung zuzuführen und, gewissermaßen als „worst-case-Szenario“, das längstmögliche Zeitintervall ohne medizinische Versorgung nach Schlaganfallmanifestation zu erfassen.

Eine weitere Variante wäre der Ausschluss der Patienten, bei denen sich der Schlaganfall während des Schlafes ereignet hat, bzw. für die kein genauer Störungsbeginn definiert werden kann. Mit diesem Verfahren würde man allerdings die nächtlichen Schlaganfälle vernachlässigen und auf viele Auswertungsmöglichkeiten verzichten.

Aus den folgenden Graphiken wird deutlich, wie sich die Verteilung des Störungsbeginns unter Anwendung des jeweiligen Verfahrens ändert: Definiert man als Störungsbeginn bei unbekanntem Manifestationszeitpunkt, d.h. während des Nachtschlafes eingetreten, den letzten störungsfreien Zeitpunkt, so entsteht ein Häufigkeitsgipfel im Zeitraum 22-24 Uhr, da meist der Zeitpunkt des üblichen Einschlafens angegeben wird. Dieses Maximum verliert sich bei randomisierter Verteilung der

Schlaganfälle mit unbekanntem, respektive nächtlichem Störungsbeginn über den individuellen Schlafzeitraum. Die Verteilung über die Tagesstunden hingegen bleibt im Wesentlichen unbeeinflusst. Da eine zufällige Verteilung über die Nachtstunden der tatsächlichen Verteilung am nächsten kommen wird, wurde - wie oben angegeben – eine Zufallsverteilung vorgenommen und die hieraus gewonnenen Daten allen weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

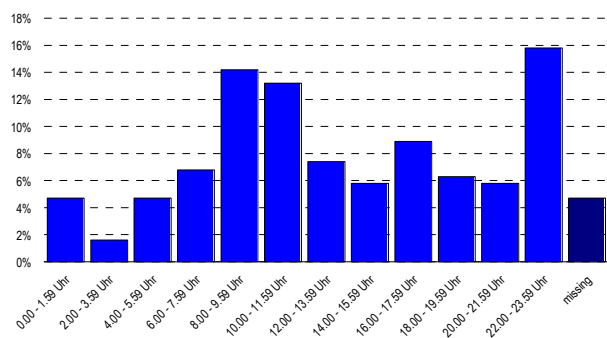


Bild 31: Tagesverteilung des Störungsbeginns (bei unbekanntem Störungsbeginn → Störungsbeginn = letzter störungsfreier Zeitpunkt)

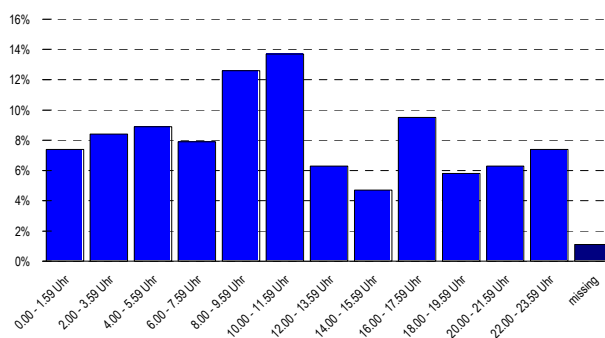


Bild 32: Tagesverteilung des Störungsbeginns (bei unbekanntem Störungsbeginn → Störungsbeginn = randomisierte Zufallszahl aus individuellem Schlafzeitraum)

Die transitorisch-ischämische Attacke ist definiert als ischämisches Ereignis mit einer Dauer von maximal 24 Stunden. Es finden sich unter den TIA's allerdings auch viele Ereignisse, die wesentlich kürzer, d.h. Minuten bis Stunden dauern, und aufgrund der Symptomatik eindeutig als ischämisches Ereignis eingeordnet werden können. Ereignet sich eine solche TIA während des Nachtschlafes (oder Mittagsschlafes), so kann sie beim Erwachen möglicherweise schon wieder komplett rückläufig sein und so der weitergehenden Diagnostik entgehen. Es ist daher davon auszugehen, dass transitorisch-ischämische Attacken unter den Patienten, bei denen sich der Schlaganfall während des Schlafes ereignet hat, möglicherweise unterrepräsentiert sind.

## VIII.2 Diskussion der Ergebnisse

### VIII.2.1 Störungsbeginn im Tagesverlauf

Der ischämische Hirninfarkt zeigt in dieser Studie eine zirkadiane Rhythmik mit einer am Vormittag signifikant erhöhten Inzidenz verglichen mit anderen Tageszeiten. Die Existenz einer zirkadianen Variation wurde in vielen Studien bestätigt. Unabhängig davon, dass die Vergleichbarkeit durch das z.T. deutlich unterschiedliche Studiendesign (Einschluss auch von Blutungsereignissen<sup>58,61,57,68,69,70,83,77,78</sup> unterschiedliche Zeitintervalle, Krankenhaus-basierte versus Bevölkerungs-basierte<sup>67,68,83</sup> Studienkollektive, Ausschluss bestimmter Unterformen ischämischer Ereignisse, retrospektiv versus prospektiv, Ausschluss von Patienten, für die der genaue Störungsbeginn nicht bekannt ist<sup>58,57,70</sup> unterschiedliche Definition des Störungsbeginns bei während des Nachtschlafes aufgetretenen Ereignissen) erschwert ist, berichten die meisten Studien über eine am Vormittag respektive im Zeitintervall 6-12 Uhr signifikant erhöhte Inzidenz.

Dass im Wesentlichen einheitlich über eine am Morgen bzw. am Vormittag erhöhte Inzidenz trotz Anwendung unterschiedlicher Methoden (s.o.) bzw. unterschiedlicher Studienschwerpunkte berichtet

wird, deutet darauf hin, dass es spezifische Faktoren bzw. Befundkonstellationen gibt, die für die erhöhte Manifestation von ischämischen Infarkten am Morgen, insbesondere im Zeitraum kurz nach dem morgendlichen Aufstehen, verantwortlich zu machen sind.

Lediglich drei Studien beschreiben ein nächtliches Maximum bzw. eine erhöhte Inzidenz am Abend (siehe Tabelle 1): Marshall et al.<sup>58</sup> fanden in der Auswertung von 554 Krankenakten ein nächtliches Maximum für die Inzidenz von Schlaganfällen. Durch die Studienkriterien wurden TIA's, minimale Schlaganfälle, progrediente Infarkte und kardioembolische Infarkte von der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Blutungsereignisse untersucht und einer eigenen Analyse unterzogen. Die Anwendung der Einschlusskriterien dieser Studie auf die vorliegende Studie würde zum Ausschluss von 131 Patienten führen. Die Analyse der restlichen 59 Patienten zeigt weiterhin ein morgendliches Maximum mit Manifestation von 39% aller Fälle im Zeitraum zwischen 6 und 12 Uhr. Unklar ist, wie Marshall et al. mit den Patienten verfahren sind, bei denen sich der Schlaganfall während des Nachtschlafs manifestiert hat. Die Studie von Hayashi et al.<sup>72</sup> beschäftigt sich mit der tageszeitlichen Verteilung der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und tödlichen Schlaganfalles, und ist somit nur sehr begrenzt mit der vorliegenden Studie vergleichbar, zumal zwischen ischämischen Infarkten und Hirnblutungen nicht unterschieden wird. Auch hier stellt sich eine tageszeitliche Rhythmik dar, wobei das Maximum am Abend im Zeitraum 18-20 Uhr liegt, ein weiterer kleinerer Häufigkeitsgipfel ist für den Vormittag 8-10 Uhr nachweisbar. Arboix et al.<sup>63</sup> schlossen folgende Infarkttypen in ihre Studie ein: TIA, lakunäre Infarkte, atherothrombotische Infarkte, kardioembolische Infarkte, Subarachnoidealblutungen und intrazerebrale Blutungen und analysierten die einzelnen Infarkttypen getrennt voneinander. Bezogen auf sämtliche ischämische Ereignisse fand sich ein Maximum für den Zeitraum 0-6 Uhr mit 48/158 Fällen. Im Zeitraum 6-12 Uhr erlitten 44/158 und im Zeitraum 12-18 Uhr 41/158 Patienten einen Schlaganfall. Die niedrigste Inzidenz fand sich für die Zeit zwischen 18-24 Uhr mit 25/158 Patienten. Die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes, wie in der vorliegenden Studie, d.h. Intervall der höchsten Inzidenz gegen den übrigen Tag mit Durchführung einer entsprechenden Gewichtung, ergab mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,012$  ein signifikantes Ergebnis. Zwar wurde zwischen während des Nachtschlafs und im Wachzustand aufgetretenen Schlaganfällen unterschieden, jedoch geht aus der Methodenbeschreibung nicht hervor, wie der Störungsbeginn für die Patienten, die den Schlaganfall während des Nachtschlafs erlitten, d.h. am Morgen mit der Symptomatik erwachten, definiert wurde. Ein höchst signifikantes Ergebnis fand sich in der Untergruppe der atherothrombotischen Ereignisse, von denen 45% im Zeitraum 0-6 Uhr auftraten. In der vorliegenden Studie konnte dieses Verteilungsmuster für atherothrombotische Ereignisse ( $n=61$ ) nicht bestätigt werden: hier findet sich unter Zugrundelegung von 6-Stundenintervallen eine maximale Inzidenz im Zeitraum 6.00-12.00 Uhr mit 18 Fällen, während die Verteilung am übrigen Tag mit 13-14 Fällen pro Zeitintervall ( $p=0,137$ ) relativ gleichförmig ist. Für zwei Patienten, die einen Infarkt makroangiopathischer Genese erlitten haben, konnte kein Störungsbeginn definiert werden.

Die in dieser Studie vorgenommene Einteilung in 6-Stunden-Intervalle (beginnend um Mitternacht) steht in guter Übereinstimmung zu den Studien von Marshall<sup>58</sup>, van der Windt<sup>62</sup>, Arboix<sup>63</sup>, Argentino<sup>65</sup>, Toni<sup>66</sup>, Wroe<sup>67</sup>, Ricci<sup>68</sup>, Gallerani<sup>70</sup>, Lago<sup>73</sup> und Chaturvedi<sup>75</sup>. Ebenfalls 6-Stunden-Intervalle, jedoch mit anderem Beginn, verwendeten Haapaniemi et al.<sup>82</sup>. Kaps et al.<sup>60</sup> unterteilten den Tag in zweimal zwölf Stunden, Pardiwalla et al.<sup>69</sup> legten achtstündige Intervalle zugrunde. Kelly-Hayes et al.<sup>83</sup> sowie Bhalla et al.<sup>78</sup> verwendeten 4-Stunden-Intervalle, zweistündige Intervalle wurden angewendet von Tsementzis<sup>61</sup>, Marler<sup>64</sup> und Marsh<sup>81</sup>. Eine noch feinere Unterteilung mit Einstunden-Intervallen wurde durch Pasqualetti et al.<sup>57</sup> vorgenommen. Auch unter Verwendung dieser unterschiedlichen Zeitintervalle ergibt sich – abgesehen von den oben genannten Ausnahmen – für alle ischämischen Ereignisse

zusammengenommen jeweils die höchste Inzidenz am Vormittag, wobei sich hier abhängig von dem jeweils gewählten Zeitintervall geringe Unterschiede finden: bei Tsementzis et al., Kelly-Hayes et al. und Markova et al.<sup>76</sup> liegt das Intervall der höchsten Inzidenz zwischen 8 und 12 Uhr, Marler et al. fanden die höchste Inzidenz zwischen 10 und 12 Uhr, Roberts et al. gaben das Intervall zwischen 6 und 10 Uhr als das höchste Inzidenz an, während Bhalla et al. im Zeitraum zwischen 4 und 8 Uhr die meisten Schlaganfälle fanden.

In dieser Studie wurde auch der Zeitpunkt des Störungsbeginns in Korrelation zum Zeitpunkt des Aufwachens analysiert. Wie bei Marsh et al. war die Inzidenz in den ersten sechs Stunden nach dem Aufstehen am höchsten: in diesem Zeitraum ereigneten sich in der vorliegenden Studie 52% aller Schlaganfälle. Ein weiterer, kleinerer Häufigkeitsgipfel findet sich im Zeitraum 9-13 Stunden nach dem morgendlichen Aufstehen (24%, n=25). Einen zweiten Häufigkeitsgipfel am Nachmittag – ebenfalls ohne statistische Signifikanz - beschrieben auch Wroe et al.<sup>67</sup>, Markova et al.<sup>76</sup>, Bhalla et al.<sup>78</sup> und Spengos et al.<sup>80</sup>. Ein vergleichbares Verteilungsmuster wurde auch für den Myokardinfarkt in der CAST-Studie beschrieben<sup>28</sup>.

Eine ähnliche tageszeitliche Verteilung des Störungsbeginns wurde in vielen Studien für den Myokardinfarkt beschrieben<sup>23,24,25</sup>. In Korrelation zum Zeitpunkt des Aufstehens war auch hier das Risiko in den ersten Stunden nach dem Aufstehen deutlich erhöht<sup>27,28</sup>. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Triggerfaktoren: Während für den Myokardinfarkt körperliche Anstrengung, Wut, Ärger und Aufregung als auslösende Faktoren für die Herzinfarktmanifestation ausgemacht wurden, spielen diese Faktoren für das Entstehen eines Schlaganfalles keine Rolle. Auch in unserer Untersuchung bestand zwischen dem Schlaganfall und der körperlichen Aktivität zum Zeitpunkt der Schlaganfallmanifestation keine statistische Assoziation. Besonderheiten am Störungstag gaben nur 20,5% an, ein statistischer Zusammenhang lässt sich hieraus nicht ableiten.

### VIII.2.2 Störungsbeginn im Wochenverlauf

Über die wochentägliche Verteilung des ischämischen Infarktes liegen nur wenige Studien vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind am besten mit denen der Studie, die von Haapaniemi et al.<sup>82</sup> durchgeführt wurde, vergleichbar. Hier wurde eine Unterscheidung nach Werktag und Wochenende/Urlaub vorgenommen. Sie fanden in ihrer Studienpopulation die höchste Inzidenz für jüngere Personen (16-40 Jahre) am Wochenende bzw. im Urlaub. Das Verteilungsmuster, das in jener Studie gefunden wurde, ist mit dem unserer vergleichbar: unter Zugrundelegung der von Haapaniemi et al. veröffentlichten Daten und Anwendung der Gewichtung wie in der vorliegenden Studie ergibt sich unter Berücksichtigung des Geschlechts für die Frauen ein ähnliches Verteilungsmuster wie in unserer Studie. Sowohl in jener als auch in dieser Studie ereigneten sich bei Frauen am Wochenende mehr Schlaganfälle als erwartet und an Wochentagen entsprechend weniger als erwartet. Bei den Männern fand sich bei Haapaniemi et al. weitgehend eine Gleichverteilung, während in der vorliegenden Studie die sich an einem Wochentag ereigneten Schlaganfälle leicht überrepräsentiert sind. Während in der vorliegenden Arbeit weitgehend Gleichverteilung an den einzelnen Wochentagen besteht, fanden Pasqualetti et al.<sup>57</sup> ein Maximum für die Zeit von Sonntag bis Montag und ein Minimum am Mittwoch und Donnerstag. Im Rahmen der Framingham-Studie berichteten Kelly-Hayes et al.<sup>83</sup> unter Einschluss aller Schlaganfallereignisse die höchste Inzidenz am Montag. In der Subgruppenanalyse war die Inzidenz atherothrombotischer Ereignisse am Montag erhöht, während kardioembolisch bedingte Infarkte häufiger in der Wochenmitte auftraten. In deren Studie zeigte sich eine statistische Assoziation zwischen dem Vorliegen des Risikofaktors „Rauchen“ und der höheren Inzidenz am Wochentag, in der vorliegenden Studie hingegen wurde die statistische Signifikanz knapp verfehlt. In unserer

Untersuchung fand sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der Manifestation eines Schlaganfalles am Wochentag und einem früher stattgehabten ischämischen Ereignis, bzw. umgekehrt zwischen der Erstmanifestation eines Schlaganfalles und dem Wochenende. Dagegen konnte der Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und erhöhter Schlaganfallinzidenz am Montag bzw. Wochentag nicht bestätigt werden.

### VIII.2.3 Störungsbeginn im Jahresverlauf

Die jahreszeitliche Verteilung, wie sie sich in dieser Studie darstellt, steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kelly-Hayes et al.<sup>83</sup>: Wie dort fand sich in der vorliegenden Studie bei Betrachtung der einzelnen Monate je ein Maximum im Herbst und Winter sowie ein Minimum im Hochsommer. Nach Zusammenfassung zu Jahreszeiten fanden sich jeweils etwa gleiche Fallzahlen für Frühjahr und Sommer sowie Herbst und Winter, wobei sich im Herbst und Winter zusammengenommen 60% aller Schlaganfällen ereigneten. Eine weitere Übereinstimmung in den Ergebnissen fand sich hinsichtlich der kardioembolischen Infarkte: wie in der amerikanischen Population manifestierten sich diese in unserer Studienpopulation bevorzugt im Herbst bzw. Winter, während sich die Infarkte auf dem Boden einer Makroangiopathie im Jahresverlauf im Wesentlichen gleichmäßig verteilt ereigneten. Die Schwere des Schlaganfalles oder das betroffene Stromgebiet standen in keinem Zusammenhang mit der jahreszeitlichen Verteilung. Ebenfalls im Herbst bzw. Winter lag das Maximum bei Pasqualetti et al.<sup>57</sup>, Ricci et al.<sup>68</sup> und Gallerani et al.<sup>70</sup> (Italien), Feigin und Nikitin<sup>84</sup> (Sibirien), Kochanowicz et al.<sup>86</sup> (Polen) und Jakovljevic et al.<sup>85</sup> (Finnland). Sobel et al.<sup>317</sup> (Iowa/ USA) fanden eine erhöhte Inzidenz im Winter/ Frühjahr sowie eine negative Korrelation zwischen minimaler Inzidenz und maximalen Außentemperaturen. Ein Maximum im Mai fand sich bei Oberg et al.<sup>92</sup> (North Carolina/ USA). Ein Zusammenhang zu meteorologischen Daten ließ sich nicht herstellen. Hingegen lag das Maximum bei Biller et al.<sup>318</sup> (Iowa, USA) sowie Hannan et al.<sup>91</sup> (Bangladesh) im Sommer, hier bestand eine lineare Korrelation zur Umgebungstemperatur. Ebenfalls einen Zusammenhang zur Umgebungstemperatur jedoch auch zu einer bestehenden respiratorischen Erkrankung, stellten Lanska et al.<sup>88</sup> (Milwaukee/ USA) fest. Keine wesentliche saisonale Rhythmik fanden Hu und Tzeng<sup>319</sup> (Taiwan). Auch in Australien bzw. Neuseeland ist die Inzidenz des ischämischen Infarktes bzw. die Mortalität hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen im Winter deutlich erhöht. Wang et al.<sup>89</sup> fanden für den Zeitraum Februar bis Juli eine signifikant zunehmende Schlaganfallinzidenz insbesondere bei Personen, die älter als 65 Jahre alt sind. Sie stellten unter anderem Mutmaßungen über einen möglichen Zusammenhang zu erhöhten Fibrinogenwerten sowie grippalen Erkrankungen an, die ebenfalls in diesem Zeitraum ansteigt. Diese Vermutung wird gestützt durch Untersuchungen von Stout et al.<sup>320</sup> und Woodhouse et al.<sup>321</sup>, die erhöhte Plasma-Fibrinogenwerte und Faktor-VII-Werte bei Personen älter als 65 Jahre in den Wintermonaten fanden. Im Winter waren die Fibrinogenspiegel 23% höher als im Sommer, diesem Anstieg wurden 15 bzw. 9% des winterlichen Anstiegs an ischämischen Herzerkrankungen zugeschrieben. Ebenfalls einen Einfluss auf die erhöhte Schlaganfallinzidenz im Winter dürfte der Anstieg des arteriellen Blutdrucks im Winter haben<sup>128</sup>.

Zusammenfassend lässt sich also eine Zunahme der Schlaganfallinzidenz in Abhängigkeit von der Jahreszeit feststellen, wobei in den meisten Studien, die aus verschiedenen Erdteilen mit unterschiedlichen klimatischen Gegebenheiten kommen, eine Erhöhung in den Wintermonaten berichtet wird, am ehesten auf dem Boden eines erhöhten Fibrinogenspiegels bzw. einer verminderten fibrinolytischen Aktivität. Einige Untersucher fanden aber einen positiven Zusammenhang zwischen Umgebungstemperatur und Schlaganfallinzidenz (USA, Bangladesh). Ursache hierfür ist

möglicherweise eine hitzebedingte Belastung des kardiovaskulären Systems, weiterhin könnte eine erhöhte Blutviskosität durch Flüssigkeitsmangel eine Rolle spielen.

Alle Studien berichten jeweils über eine Population, die während des Beobachtungszeitraumes an einem Ort bleibt. Die klimatischen Gegebenheiten zwischen Ländern wie Italien und Sibirien sind sehr unterschiedlich: in Mittelitalien, dem Untersuchungsgebiet der italienischen Studien herrschen im Sommer durchschnittliche Tagestemperaturen von 22-27°C, im Winter betragen die durchschnittlichen Temperaturen 7-9°C. Dagegen liegen die Werte in Sibirien im Sommer mit durchschnittlich 17-20°C mäßig unter dem italienischen Temperaturbereich, die Werte im Winter unterschreiten mit durchschnittlich -16- -19°C die durchschnittlichen italienischen Winterwerte erheblich. Die Differenz der Winterwerte beträgt also 26-28°C für diese beiden Länder. Ähnliche Werte wie in Sibirien finden sich für Finnland (Sommer 14-17°C, Winter -7- -11°C). In der Hunter-Region, dem Untersuchungsgebiet der australischen Studie, herrschen im Sommer, d.h. in den Monaten Dezember bis Februar, durchschnittliche Tagestemperaturen von 19-21°C, während die durchschnittlichen Temperaturen im Winter, also Juni bis August, etwa 6-7°C betragen, wobei die Temperatur 0°C nicht unterschreitet. Etwas niedriger als in Australien (Canberra) liegen die Werte für Berlin (Sommer 17-19°C, Winter -0,5- 1°C).

Zwischen den verschiedenen geographischen Regionen gibt es also hinsichtlich der Temperatur nur wenig Gemeinsamkeiten, sodass es schwierig erscheint, die zum Winter hin zunehmende Schlaganfallinzidenz allein auf die Temperaturabnahme zurückzuführen. Man könnte jetzt die jeweilige Population als gewissermaßen „geschlossenes System“ betrachten, und die Temperaturänderung als die sich ändernde Einflussvariable, sodass nun allein die Temperaturdifferenz Sommer-Winter für die Zunahme der Schlaganfallinzidenz anzuschuldigen ist, die dann beispielsweise für Italien 18°C, für Deutschland 19°C, für Finnland 28°C, für Sibirien 38°C und für Australien 15°C beträgt. Die Tagestemperatur ist natürlicherweise unmittelbar von der Sonneneinstrahlung abhängig. Betrachtet man die mittlere Sonnenscheindauer in den verschiedenen Regionen, so bestehen deutlich geringere Differenzen: Die Werte liegen hier zwischen 8 Stunden in Berlin und 11 Stunden in Mittelitalien im Sommer, im Winter zwischen 0,2 Stunden in Finnland und 4,1 Stunden in Canberra/ Australien.

Aus einer Untersuchung an Wistar-Ratten ist bekannt, dass sich die Dauer der Lichtexposition auf die fibrinolytische Aktivität auswirkt<sup>230</sup>. Aus diesem Grund erscheint die Betrachtung der Tageslichtstärke bzw. Sonnenscheindauer in Hinblick auf die jahreszeitlich schwankende Schlaganfallmanifestation sinnvoll.

Es existieren keine Studien, ob eine plötzliche Kälteexposition bei vorliegenden Risikofaktoren, unmittelbar zur Manifestation eines Schlaganfalles bzw. Herzinfarktes führen kann. Diese plötzliche Kälteexposition – insbesondere wenn man die Temperaturdifferenz als Ursache ansieht – kann beispielsweise schon durch eine Reise von Italien nach Finnland im Hochsommer erreicht werden, die Differenz würde dann immerhin 8°C betragen. Die Sonnenscheindauer unterscheidet sich nur um 2,5 Stunden. Bisher liegen auch keine Studien über die saisonale Verteilung von Schlaganfällen bzw. Herzinfarkten in Äquatornähe vor, die die Vermutung des Zusammenhanges zwischen der Schlaganfallinzidenz und der jahreszeitlichen Verteilung stützen könnten.

Sowohl Kälte- als auch Hitzeexposition erhöhen die kardiovaskuläre Mortalität<sup>322,323</sup>. Eine saisonale Rhythmik von Erkältungskrankheiten wurde sowohl in gemäßigten als auch tropischen Regionen beschrieben<sup>324</sup>. Eccles stellte die Hypothese auf, dass die saisonale Verteilung der Erkältungskrankheiten vor allem darauf zurückzuführen ist, dass es unter Kälteexposition zu einer Auskühlung der Nasenschleimhäute kommt, wodurch die nasociliare Clearance und die Leukozytenaktivität eingeschränkt werden<sup>325</sup>. Auch die Luftfeuchtigkeit wird einen wesentlichen Einfluss haben, da in den Tropen, wo eine Wintersaison fehlt, die respiratorischen Erkrankungen insbesondere

in der Regenzeit zunehmen<sup>324</sup>. Plötzliche Kälteexposition und erhöhte Luftfeuchtigkeit sind also Faktoren, die in der Lage sind, eine asymptomatische subklinische Virusinfektion in eine symptomatische Form zu übertragen. Da dies offensichtlich nicht in gleichem Maße mit einer erhöhten Schlaganfallinzidenz einhergeht, ist neben einer bestehenden Infektion nach weiteren Faktoren zu suchen, die die Auslösung eines Schlaganfalles fördern können.

### Mögliche Einflussfaktoren auf den Störungsbeginn

#### - Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Studie waren von den 190 zur Auswertung kommenden Patienten 55,3% Männer und 44,7% Frauen. Diese Verteilung ist mit der anderer Studien vergleichbar<sup>57,66,73,81</sup>. Auch das Durchschnittsalter (Gesamt 65,7±12,1 Jahre, Männer 63,4±11,4 Jahre, Frauen 68,5±12,4 Jahre) unterscheidet sich nicht wesentlich von dem in anderen Studien angegebenen<sup>60,64,65,66,81</sup>.

Die tageszeitliche Verteilung des Schlaganfallbeginns zeigt deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht: Bei Männern ist eine höchst signifikante Abhängigkeit des Schlaganfallbeginns von der Tageszeit nachweisbar, während Frauen eine gleichförmigere Verteilung im Tagesverlauf aufweisen. Nur wenige andere Studien haben in Bezug auf den Störungsbeginn eine Gegenüberstellung von Frauen und Männern vorgenommen: Pasqualetti et al.<sup>57</sup> fanden keinen Unterschied in der tageszeitlichen Verteilung. Haapaniemi et al. hingegen fanden in ihrer jüngeren Studienpopulation (16-40 Jahre) für Männer ein Morgengipfel, während das Maximum des Störungsbeginns bei Frauen - insbesondere an Wochenenden und Feiertagen - in den Stunden um Mitternacht herum lag<sup>82</sup>. Obwohl aufgrund der eingegrenzten Patientenauswahl bei Haapaniemi et al. die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist, ähneln deren Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Verteilung unserer Studie. Die Gründe für diese Unterschiede sind unklar. Möglicherweise sind unterschiedliche Wege der Thrombozytenaktivierung bei Männern und Frauen verantwortlich zu machen. Ein Risikofaktor, der vor allem im höheren Lebensalter zurzeit noch männlich dominiert sein dürfte, ist das Rauchen. Die Unterschiede des unterschiedlichen Störungsbeginns bleiben jedoch auch nach Ausschluss der Raucher bestehen. Das Lebensalter (<65 Jahre und >65 Jahre) hat auf die tageszeitliche Verteilung der Schlaganfallmanifestation keinen erkennbaren Einfluss.

Die wochentägliche Verteilung zwischen Männern und Frauen unterscheidet sich deutlich: für Frauen ist das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden am Wochenende am höher, während Männer häufiger während der Woche einen Schlaganfall erlitten. Die Gründe für diese gegensätzliche Verteilung ist möglicherweise in der unterschiedlichen Belastung von Männern und Frauen am Wochenende bzw. an Werktagen. Im klassischen Rollenbild bedeutet das Wochenende für Männer üblicherweise Erholung/Freizeit, während Frauen durch Hausarbeit und Einkäufe deutlich mehr belastet sind. Möglicherweise spielt auch ein eventuell am Wochenende veränderter Nikotin- und Alkoholkonsum sowie das Freizeitverhalten eine Rolle.

Die Geschlechtszugehörigkeit stellt in der vorliegenden Studie wie auch in früheren Studien keinen Einflussfaktor auf die jahreszeitliche Verteilung dar. Für den Einfluss des Lebensalters liegen unterschiedliche Daten vor: In dieser Studie erlitten die unter sechzigjährigen Patienten den Schlaganfall tendenziell eher im Herbst, während die über sechzigjährigen häufiger im Winter erkrankten. Statistische Signifikanz war jedoch nicht nachweisbar. Ein ähnliches Verteilungsmuster fanden Wang et al.<sup>89</sup> in der Untersuchung einer australischen Population: auch hier war im Winter eine signifikante Zunahme der Inzidenz bei Personen, die älter als 65 Jahre sind, nachzuweisen. Hingegen nahm sowohl in einer großen finnischen Studie<sup>90</sup> als auch in einer umfangreichen japanischen Studie<sup>326</sup> die Inzidenz im Winter signifikant vor allem bei jüngeren Personen, d.h. jünger als 65 Jahre, zu, während bei den älteren Männern und Frauen die saisonale Verteilung weniger prominent war. Als

Ursache hierfür wurde angenommen, dass jüngere Personen das Haus häufiger verlassen als ältere Personen und dadurch den klimatischen Gegebenheiten stärker ausgesetzt sind.

#### - soziodemographische Faktoren

Wohnsituation und Familienstand beeinflussen die tageszeitliche Verteilung nicht. Das Merkmal „Berufstätigkeit“ hat auf die tageszeitliche Verteilung keinen Einfluss, hingegen ist zur jahreszeitlichen Verteilung ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar: von den Berufstätigen, die durchschnittlich  $55 \pm 8,3$  Jahre alt sind, erlitten 67,9% den Schlaganfall im Sommer bzw. Herbst, die Nichtberufstätigen hingegen, die mit einem Durchschnittsalter von  $70,7 \pm 10,1$  Jahren deutlich älter sind, waren vor allem im Herbst und Winter betroffen (64,8%). Möglicherweise üben hier weitere Faktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus einen Einfluss aus.

Eine große Rolle für die jahreszeitliche Verteilung spielen auch Infektionen und hier insbesondere Infekte der oberen Atemwege. Die unterschiedliche Verteilung der Schlaganfallinzidenz von Berufstätigen bzw. Rentner im Jahresverlauf wäre möglicherweise dadurch erklärbar, dass die Infektempfindlichkeit altersabhängig durch weitere Faktoren wie Lufttemperatur und –feuchtigkeit moduliert wird. Ein anderer Faktor könnte eine Änderung der immunologischen Konstitution im Alter sein. Möglicherweise sind die Berufstätigen auch einem anderen Erregerspektrum ausgesetzt als die deutlich älteren Rentner, was die Schlaganfallauslösung zu unterschiedlichen Zeitpunkten begünstigen könnte.

#### - Risikofaktoren

Unter Berücksichtigung bestehender Risikofaktoren fand sich bei aktuellem oder bekanntem früheren Nikotinabusus für den Störungsbeginn eine nahezu gleichmäßige Tagesverteilung mit einer leichten Bevorzugung der Nachtstunden. Statistische Signifikanz war jedoch nicht nachweisbar ( $p=0,0604$ ). Nach geschlechtsgetrennter Analyse wurde dieser Zusammenhang für Frauen, die rauchten, bestätigt. Bei den Männern blieb das Zeitintervall 6.00-12.00 Uhr als das maximaler Inzidenz bestehen, allerdings verschoben sich die Inzidenzen deutlich zugunsten der Nachtstunden. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass sich unter Nikotinabusus die tageszeitliche Verteilung des Schlaganfalles verändert. Vermittler dürfte eine gesteigerte Thrombozytenaggregabilität sein, wahrscheinlich über eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels<sup>327,328</sup> und eine Zunahme des von-Willebrand-Faktors<sup>329</sup> nach Nikotinkonsum. Die über die Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors vermittelte Thrombusbildung weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf, insbesondere spielt bei Frauen der zyklusabhängige Hormonstatus eine wichtige Rolle<sup>330</sup>. Die Bevorzugung der Nachtstunden könnte möglicherweise durch einen kumulativen Effekt des Nikotins im Tagesverlauf erklärt werden. Bei nachgewiesener Karotisstenose bzw. pAVK oder Diabetes mellitus ist keine circadiane Rhythmik in Bezug auf die Schlaganfallmanifestation mehr nachweisbar. Auch dies deutet auf eine Interaktion mit dem Gerinnungssystem hin. In Bezug auf den Diabetes mellitus bestätigen unsere Ergebnisse, was verschiedene Autoren einheitlich für die circadiane Rhythmik des Myokardinfarktes beschrieben haben<sup>143,173,176</sup>: abhängig von Art, Dauer und Einstellung des Diabetes mellitus folgt ein sich manifestierender Myokardinfarkt keiner circadianen Rhythmik mehr, vielmehr besteht eine gleichmäßige Tagesverteilung. Diese Verteilung ist durch die Beobachtung, dass sich Diabetiker kontinuierlich in einem prothrombotischen Zustand befinden, erklärbar<sup>222</sup>. Das Verteilungsmuster diabetischer Herzinfarktpatienten stützt weiterhin die Vermutung, dass die am Vormittag vermehrt auftretenden Schlaganfälle vor allem einer erhöhten Thrombozytenaggregabilität bzw. einer verminderten fibrinolytischen Aktivität zuzuschreiben sind.



Argentino et al.<sup>65</sup>, die hinsichtlich der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und arterieller Hypertonus eine Analyse bezüglich des Störungsbeginns vornahmen, fanden hingegen unter keinem der Risikofaktoren eine Änderung der tageszeitlichen Verteilung.

In der wochentäglichen Verteilung ist der Nikotinkonsum mit dem Beginn am Wochentag verknüpft, statistische Signifikanz wird nur knapp verfehlt ( $p=0,0574$ ). Ursächlich ist möglicherweise ein veränderter Nikotinkonsum am Wochenende.

Auf die jahreszeitliche Verteilung des ischämischen Infarktes hat von den bekannten Risikofaktoren nur der anamnestisch bekannte oder klinisch nachgewiesene stattgehabte Myokardinfarkt einen signifikanten Einfluss: Mehr als ein Drittel aller Schlaganfälle ereignete sich im Frühjahr, und bei den Schlaganfällen, die sich im Frühjahr manifestierten, ist in fünfzig Prozent der Fälle ein Myokardinfarkt anamnestisch bzw. elektrokardiographisch eruiert. Ein Myokardinfarkt ist neben anderen kardialen Erkrankungen ein bekannter und gefürchteter Risikofaktor für die Manifestation eines ischämischen Hirninfarktes. Das Risiko ist innerhalb der ersten zwei Tage nach Herzinfarktmanifestation am höchsten (9/10.000) und nimmt innerhalb von 28 Tagen schnell ab (1/10.000). Insgesamt ist die Schlaganfallrate nach Myokardinfarkt mit 0,9% sehr niedrig<sup>331</sup>. In dieser Studienpopulation ist von insgesamt 47 in der Vergangenheit stattgehabten Myokardinfarkten auszugehen. Da jedoch nicht erfasst wurde, wann sich der Herzinfarkt ereignet hat, ist es nicht möglich, einen Zusammenhang zwischen dem früher stattgehabten Myokardinfarkt und dem zum Studieneinschluss führenden Schlaganfall herzustellen.

#### - Wachheit und Schlaf

Der Wachheitszustand bei Schlaganfallmanifestation hat nur scheinbar einen Einfluss auf die tageszeitliche Verteilung des Störungsbeginns. Stellt man die Schlaganfälle, die sich im Schlaf bzw. im Wachzustand ereignet haben, einander gegenüber, so erhält man im Chi-Quadrat-Test ein höchst signifikantes Ergebnis. Nach Gewichtung entsprechend dem jeweiligen Tagesanteil erhält man nahezu eine Gleichverteilung. Außer Tsementzis et al.<sup>61</sup> berücksichtigten die meisten früheren Studien zwar, ob der Patient zum Zeitpunkt des Störungsbeginns geschlafen hat oder wach war, eine Erfassung anderer Aktivitäten und statistische Auswertung fand jedoch nicht statt. Die Vergleichbarkeit unserer Studie mit der von Tsementzis et al. wird durch den Umstand eingeschränkt, dass zwar der Zustand „Schlaf“ erfasst wurde, jedoch wurden die Schlaganfälle, die sich während des Schlafes ereigneten, mit denen, deren Beginn in der Aufwachphase lag, zusammengefasst. In deren Studie haben 48% (57) bei Störungsbeginn geschlafen. Damit liegt der Anteil derer, die den Schlaganfall im Schlaf erlitten im Vergleich zu unserer Studie mit 27,4% (52, inkl. Mittagsschlaf) deutlich höher. Diese Verteilung ändert dennoch nichts am morgendlichen Maximum. Ricci et al.<sup>68</sup> erfassten ebenfalls den Zustand „wach“ bzw. „Schlaf“. Die Schlaganfälle, die sich während des Schlafes ereigneten, verteilten sie unter Annahme einer Zufallsverteilung auf das Zeitintervall 23-9 Uhr. 19,5% aller erfassten Schlaganfälle ereigneten sich während des Schlafes. Unter diesen nahmen die lakunären Infarkte prozentual den größten Anteil ein: von diesen ereigneten sich 33% während des Schlafs. Nimmt man wie in unserer Studie eine entsprechende Gewichtung vor, so ergibt sich für die lakunären Ereignisse eine Gleichverteilung.

Die Zeiten des Aufstehens am Wochentag bzw. Wochenende unterscheiden sich um ca. eine Stunde. Zu einer Verschiebung des Störungsbeginns am Wochenende zu einem späteren Zeitpunkt hin führt diese Differenz nicht.

#### - vorangegangene Infekte

Ein vorangegangener bzw. aktuell bestehender Infekt beeinflusst die tageszeitliche Verteilung nicht.

Die saisonale Verteilung der Schlaganfallinzidenz wird von vielen Autoren mit der jahreszeitlich bedingten Schwankung respiratorischer Erkrankungen in Verbindung gebracht, die sich sowohl in

Ländern mit mäßigen als auch mit extremen klimatischen Bedingungen nachweisen lässt. Gestützt wird diese Theorie durch den Nachweis eines erhöhten Plasma-Fibrinogen-Spiegels und einer erhöhten Blutviskosität in den Wintermonaten. Es besteht sowohl ein enger Zusammenhang zwischen der Umgebungstemperatur und der Höhe des Plasmafibrinogenspiegels<sup>321</sup> als auch zwischen der Höhe des Plasmafibrinogenspiegels und der Schlaganfallinzidenz<sup>332</sup>. Der Nachweis, dass bakterielle oder virale Infektionen einen unabhängigen Risikofaktor bzw. Trigger für die Schlaganfallmanifestation darstellen, wurde in vielen Untersuchungen geführt<sup>272-278</sup>. Aufgrund des v.a. winterlichen Maximums stehen insbesondere respiratorische Erkrankungen im Verdacht, das Risiko für die Manifestation eines Schlaganfalls sowie die Schlaganfallmortalität<sup>88</sup> zu erhöhen. In dieser Untersuchung führte ein bestehender Infekt (anamnestisch angegeben oder laborchemisch festgestellt) nicht zu einer Veränderung der jahreszeitlichen Verteilung, d. h., in dieser Studienpopulation ist bei den Patienten, bei denen sich der Schlaganfall im Herbst bzw. Winter ereignete, gleichzeitig auch die Infektionsrate erhöht, sodass für diese Studienpopulation ein Zusammenhang zwischen dem Manifestationszeitpunkt und einer vorangegangenen Infektion als Trigger angenommen werden kann.

#### - besondere Lebensumstände/ Besonderheiten am Störungstag

Für Stress und belastende Lebensereignisse konnte nachgewiesen werden, dass sie einen Risikofaktor für die Manifestation von Herzinfarkten darstellen<sup>311</sup>. Unterschiedliche Ergebnisse fanden sich für die Schlaganfallinzidenz unter Stress: Die Caerphilly-Studie wies unter Stress eine Zunahme der Schlaganfall-Inzidenz nach<sup>313</sup>, andere Studien fanden keinen Zusammenhang<sup>314,274</sup>. Nach Fernandez-Concepcion et al. stellt das Vorliegen einer Typ-A-Persönlichkeit bzw. eines arteriellen Hypertonus eine zusätzliche Voraussetzung für die Manifestation eines Schlaganfalles unter belastenden Lebensumständen dar<sup>315</sup>.

In unserer Studie gaben insgesamt 45 Patienten besondere Lebensumstände innerhalb der letzten 24 Stunden an, und 143 Patienten gaben belastende Lebensereignisse innerhalb der letzten vier Wochen an (Mehrfachnennungen möglich). Von 39 Patienten (20,5%) war in Erfahrung zu bringen, dass am Störungstag etwas anders war als sonst. Besondere Lebensumstände oder Besonderheiten am Störungstag führten nicht zu einer veränderten tageszeitlichen Verteilung.

#### - Charakteristik des Schlaganfalls

Schwere des Schlaganfalles, betroffenes Stromgebiet und Pathogenese waren in dieser Studienpopulation für die tageszeitliche Verteilung nicht von Bedeutung. Auch Argentino et al.<sup>65</sup> fanden zwischen der Schlaganfallcharakteristik und dem Zeitpunkt des Störungsbeginns keinen Zusammenhang. Chaturvedi et al. nahmen eine Unterteilung entsprechend der TOAST-Klassifikation vor und fanden, dass sich der Großteil der lakunären Infarkte während des Schlafes ereignete, während die übrigen Infarkte (atherothrombotisch, kardioembolisch, unklarer Genese) ein morgendliches Maximum aufwiesen<sup>75</sup>. Bei Lago et al.<sup>73</sup> hingegen ereigneten sich je 30% der lakunären und atherothrombotischen Infarkte während des Schlafes, während der Prozentsatz bei den kardioembolischen und unklaren Infarkten je 20% betrug. In der gesamten Studienpopulation ereigneten sich 43% der Infarkte im Zeitraum 7.00-13.00 Uhr, atherothrombotische und lakunäre Infarkte ereigneten sich zu je 45-47% in diesem Zeitraum, deutlich niedriger lag mit 36% der prozentuale Anteil für die kardioembolischen Infarkte in diesem Zeitraum. Eine deutlich andere Verteilung fanden Arboix et al.<sup>63</sup>: für lakunäre Infarkte bestand nahezu eine Gleichverteilung mit geringfügiger Bevorzugung des Zeitintervalls 12.00-18.00 Uhr, atherothrombotische Infarkte hingegen ereigneten sich maximal in der Nacht (31/ 45% der atherothrombotischen Infarkte), Infarkte kardioembolischer Genese traten am häufigsten im Zeitraum 6.00-18.00 Uhr auf und für TIA's bestand ein morgendliches Maximum.

Gallerani et al.<sup>70</sup> fanden ein morgendliches Maximum für Infarkte und TIA's. Kaps et al. berücksichtigten das betroffene Stromgebiet und beobachteten eine nächtliche Häufung von Infarkten im vertebrobasilären Stromgebiet bei Personen, die jünger als 60 Jahre waren, während für das Gesamtkollektiv kein Zusammenhang zwischen Tageszeit und betroffenem Stromgebiet nachweisbar war<sup>60</sup>.

Die jahreszeitliche Verteilung hing in unserer Studie mit der Art des Schlaganfalles entsprechend der TOAST-Klassifikation zusammen. Während die Schwere des Schlaganfalles (TIA, minimaler Schlaganfall, ausgedehnter Hirninfarkt) und das betroffene Stromgebiet keinen Einfluss auf die jahreszeitliche Verteilung hatten, ereigneten sich die makroangiopathisch bedingten Infarkte vorwiegend im Herbst, während Infarkte auf kardioembolischer oder mikroangiopathischer Grundlage ein Maximum im Winter aufwiesen. Studien, die auch die Subgruppen berücksichtigten, beschrieben eine ähnliche jahreszeitliche Verteilung der kardioembolischen Infarkte<sup>333</sup>, insbesondere bei den weiblichen Patienten<sup>83</sup>. Die Ursache für diesen Zusammenhang ist möglicherweise ebenfalls in den niedrigeren Umgebungstemperaturen bzw. der erhöhten Infektionsrate zu suchen.

#### - Medikamente

Bei vorangehender Einnahme von Betablockern sowie ASS lässt sich für den Myokardinfarkt eine Abnahme des Morgengipfels feststellen<sup>43-46</sup>. Eine gleichmäßige Tagesverteilung der Herzinfarktmanifestation, d.h. ein Fehlen des Morgengipfels, besteht auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus. Marsh et al. und Marler et al. fanden in ihren Studien keine Änderung der tageszeitlichen Verteilung des Schlaganfalles bei Einnahme von ASS. Über den Zusammenhang zwischen tageszeitlicher Verteilung und Betablocker-Medikation sowie die Verteilung bei bestehendem Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. In der vorliegenden Studie fand sich bei vorbestehender Betablocker-Medikation eine unveränderte tageszeitliche Verteilung mit akzentuiertem Morgengipfel, bei ASS-Einnahme eine geringfügige Verringerung des Morgengipfels, die jedoch statistisch nicht zum Tragen kam. Diese Ergebnisse deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der erhöhten Thrombozytenaggregabilität am Morgen und der erhöhten Schlaganfallinzidenz in diesem Zeitraum hin. Im Gegensatz zum Myokardinfarkt scheint bei der Manifestation des Schlaganfalls die Aktivierung des sympathischen Nervensystems keine wesentliche Rolle zu spielen.

#### - Leistungsfähigkeit/ Tagestyp

Die Selbsteinordnung als Morgen- bzw. Abendtyp und die subjektive Leistungsfähigkeit im Jahresverlauf stehen in keinem Zusammenhang zum Zeitpunkt des Störungsbeginns im Tages- bzw. Jahresverlauf. Frühere Studien mit dieser Fragestellung stehen nicht zur Verfügung.

#### - Nahrungsaufnahme

Nahrungsaufnahme führt zunächst zu einem kurz dauernden Anstieg des systolischen Blutdruckes, im weiteren zu einem länger dauernden Abfall des diastolischen Blutdruckes, des arteriellen Mitteldruckes und des Gefäßwiderstandes sowie zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzvolumens<sup>334</sup>. Das Phänomen des postprandialen Blutdruckabfalls, der sich der Nahrungsaufnahme unmittelbar anschließt<sup>335</sup>, ist insbesondere bei älteren, hypertensiven Personen häufig zu beobachten<sup>336</sup>. Keine frühere Studie hat untersucht, ob zwischen der Nahrungsaufnahme und der Schlaganfallmanifestation ein Zusammenhang bestehen könnte. In unserer Studienpopulation wurden die Zeiten der üblichen Nahrungsaufnahme erfasst. Weiterhin, auch zur genaueren Bestimmung des Störungsbeginns, wurde der Zeitpunkt der letzten Mahlzeit vor dem Einsetzen der Störung erfasst. Mittels dieser Daten konnte zum einen der Zeitraum, der zwischen der letzten Mahlzeit und dem Störungsbeginn vergangen ist,

berechnet werden, zum anderen konnte errechnet werden, zu welchem Zeitpunkt die Störung in Relation zur letzten bzw. normalerweise folgenden Mahlzeit eintrat. Die Analyse der 111 zur Auswertung kommenden Fälle ergab, dass unabhängig von der Tageszeit in 47 Fällen die letzte Mahlzeit zwei Stunden zurücklag. Unter Einbeziehung der nächsten, normalerweise eingenommenen Mahlzeit lag bei 40% der Patienten der Störungsbeginn im ersten Drittel des Zeitintervalls zur folgenden Mahlzeit, trat also zu einem relativ frühen Zeitpunkt nach dem Essen auf. Da eine Kontrollgruppe fehlt, ist die Einordnung dieser Beobachtung schwierig. Ein Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt der Schlaganfallmanifestation erscheint aufgrund der physiologischen Zusammenhänge jedoch möglich.

#### -Körperliche Aktivität/ Tätigkeit zum Zeitpunkt des Störungsbeginns

In dieser Studienpopulation erlitten 23,7% (n=45) den Schlaganfall während des Schlafes (Nacht-/ Mittagsschlaf) und ein ähnlich hoher Prozentsatz (25,2%, n=48) unter körperlicher Ruhe (ruhig gelegen/ gegessen). Deutlich höher war mit 42,1% (n=80) der Anteil derer, die zum Zeitpunkt des Störungsbeginns eine leichte bzw. mäßig schwere körperliche Aktivität ausgeübt haben. Schwere körperliche Aktivität zum Zeitpunkt des Störungsbeginns gaben hingegen nur zwei Personen (1,1%) an. Zwischen dem Zeitpunkt der Schlaganfallmanifestation im Tagesverlauf und der körperlichen Aktivität besteht nach Ausschluss der Personen, die bei Schlaganfallmanifestation geschlafen haben, kein statistischer Zusammenhang. Unsere Ergebnisse stehen damit in guter Übereinstimmung zu denen von Tsementzis et al., in deren Studienkollektiv verschiedener Schlaganfallformen die ischämischen Infarkte vorwiegend unter körperlicher Ruhe auftraten<sup>61</sup>. Die Vermutung, dass analog zum Myokardinfarkt<sup>30</sup> auch der ischämische Hirninfarkt durch schwere körperliche Aktivität getriggert werden kann, lässt sich daher nicht bestätigen.

### **VIII.3 Ausblick: Möglichkeiten, die Schlaganfallinzidenz zu reduzieren**

Der Schlaganfall ebenso wie der Herzinfarkt sind Erkrankungen, die in den Todesursachenstatistiken an den ersten Plätzen stehen. Beide Erkrankungen sind Erkrankungen des vorwiegend höheren Lebensalters und multifaktoriell verursacht. Da beide Erkrankungen jeweils am Ende einer langen Kette unterschiedlicher Ursachen stehen, ist die Behandlung deutlich erschwert. Vorrangig ist natürlich die Behandlung der einzelnen Ursachen und die Einstellung bzw. Behandlung anderer Erkrankungen/ Risikofaktoren.

Durch die vorliegende Untersuchung wurde das Vorhandensein einer circadianen und circannualen Rhythmik bestätigt. Auch konnte gezeigt werden, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, die wahrscheinlich hormonell bedingt sein dürften. Auch der Risikofaktor Rauchen führt zu einer Akzentuierung des Morgengipfels. Die Ursache ist vermutlich in einer Veränderung der fibrinolytischen Aktivität zu suchen. Hier dürfte auch der Zusammenhang zwischen erhöhter Infektionsrate im Winter und gleichzeitig zunehmender Schlaganfallsinzidenz zu suchen sein.

Eine Möglichkeit, das morgendliche Maximum zu reduzieren, könnte eine regelhafte Medikation mit ASS oder Clopidogrel von Patienten mit entsprechendem Risikofaktorprofil auch im Sinne einer Primärprävention sein. Da nun für Infektionen gesichert wurde, dass ihnen eine Triggerfunktion insbesondere für kardioembolische Infarkte und arterio-arterielle Embolien zukommt, wäre die

prophylaktische Behandlung mit ASS von Risikopersonen bei vorliegender Infektion zu erwägen. Als Primärprävention des Hirninfarktes wäre in diesem Rahmen auch die frühzeitige, gezielte antibiotische Behandlung bei nachgewiesener bakterieller Infektion zu verstehen.

In weiteren Untersuchungen sollte geklärt werden, ob beim Menschen ein Zusammenhang zwischen der Tageslichtstärke/-dauer und dem fibrinolytischen System besteht. In dem Fall wären gegebenenfalls zusätzliche Therapiemöglichkeiten mittels Lichttherapie und/ oder Medikamenten, die das Melatonin-Sytem beeinflussen, gegeben.