

## VI Methodik

### VI.1 Aufnahmekriterien für die Studie

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 1. April 1994 bis zum 31. März 1995. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren mindestens einmal während dieses Zeitraumes wegen einer cerebralen Ischämie in stationärer Behandlung der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF).

Als Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie galten die Einlieferung in das UKBF unter dem Bild eines akuten Schlaganfalles sowie die Einwilligung des Patienten nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch. War die Einwilligung des Patienten aufgrund einer Bewusstseinsstörung oder einer neuropsychologischen Störung nicht möglich, wurden Angehörige nach dem mutmaßlichen Willen des Patienten befragt.

### VI.2 Untersuchungsmethoden

Die Patienten wurden im Rahmen eines ca. einstündigen Interviews zu ihrer Anamnese, ihren Risikofaktoren, Medikamenten, zu ihrem üblichen Tagesablauf, dem Tagesablauf am Tag des Schlaganfalleintritts, zur aktuellen Tätigkeit bei Manifestation des Schlaganfalls und zu besonderen persönlichen Konstellationen, die zu diesem Zeitpunkt vorlagen, befragt (siehe Fragebogen im Anhang). Waren weitere Daten zur Auswertung und Korrelation notwendig, so wurden diese der „Berlin Cerebral Ischemia Data Bank“ entnommen.

#### VI.2.1 Sozialanamnese

Es wurde gefragt nach Familienstand, Wohnsituation, Arbeitssituation, genauer Berufsbezeichnung, Stellung im Beruf, Schulabschluss und berufsbildendem Abschluss.

#### VI.2.2 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Schlaganfälle

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| VI.2.2.1 <i>Herzinfarkt</i>       | Ein Herzinfarkt lag vor bei Angabe durch den Patienten, bei ärztlicher Dokumentation in der Vorgeschichte und bei Vorliegen infarkttypischer EKG-Zeichen.   |
| VI.2.2.2 <i>Vorhofflimmern</i>    | Vorhofflimmern lag dann vor, wenn bei den Patienten bereits früher Phasen intermittierendes Vorhofflimmerns oder kontinuierliches Vorhofflimmern diagnostiziert worden waren oder wenn sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes im EKG entsprechende Veränderungen zeigten. |
| VI.2.2.3 <i>Herzklappenfehler</i> | Herzklappenfehler des linken Herzens wurden dann angenommen, wenn aus der Vorgeschichte oder durch die anamnestischen Angaben des Patienten Vitien bekannt waren.   |

- VI.2.2.4 *Arterielle Hypertonie* Patienten galten als hyperten, wenn vor Aufnahme eine antihypertensive Medikation bestand oder wenn während des stationären Aufenthaltes mehrfach Blutdruckwerte von über 160/95 mmHg gemessen worden waren. Sofern es möglich war, wurde die Krankheitsdauer notiert.
- VI.2.2.5 *Karotisstenose* Eine Karotisstenose bestand bei entsprechenden Angaben durch den Patienten, bei früherer ärztlicher Dokumentation oder bei Bekanntwerden während des stationären Aufenthaltes durch die entsprechenden Untersuchungen. Ab einem Stenosegrad von 70-80% wurde eine Stenose als hämodynamisch relevant notiert.
- VI.2.2.6 *pAVK* Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bestand bei entsprechenden Angaben durch den Patienten, bei früherer ärztlicher Dokumentation oder bei Bekanntwerden während des stationären Aufenthaltes durch die entsprechenden Untersuchungen.
- VI.2.2.7 *Diabetes mellitus* Bei pathologischem Nüchternblutzucker (>7,8 mmol/l), bei pathologischem Ausfall des oralen Glucosetoleranztestes oder wenn aus der Vorgeschichte des Patienten eine medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin oder eine diätetische Einstellung bekannt war, wurde ein Diabetes mellitus angenommen. Sofern es möglich war, wurde die Krankheitsdauer notiert.
- VI.2.2.8 *Raucher* Patienten galten dann als Raucher, wenn sie zum Zeitpunkt der Aufnahme oder früher in ihrem Leben geraucht haben. Zwischen Rauchern und Exrauchern wurde in der Auswertung nicht differenziert.
- VI.2.2.9 *Antikonzeptiva* Diese wurden notiert bei entsprechenden Angaben durch die Patientin.
- VI.2.2.10 *Hyperlipidämie/  
Hypercholesterinämie* Eine Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie wurde angenommen bei entsprechender Angabe durch den Patienten/ die Patientin, bei Einnahme von Cholesterin- /Lipidsenkern und bei Werten für Cholesterin > 6,5mmol/l und Triglyceride > 1,54mmol/l bei Frauen bzw. > 1,82mmol/l bei Männern
- VI.2.2.11 *Anderes* Hierunter wurde vermerkt, was ansonsten bei den Patienten an Auffälligkeiten vorlag und zur Genese eines Schlaganfalles beitragen könnte, wie z.B. Begleiterkrankungen, Hyperurikämie.

### VI.2.3 Schlaganfallanamnese

Die Patienten wurden befragt, ob und wann sie schon einmal einen Schlaganfall erlitten haben und welche Symptomatik bestanden hatte.

### VI.2.4 Symptome der aktuellen Störung

Befragung über die Symptomatik, mit welcher sich die aktuelle Störung manifestiert hat und Erfassung der neurologischen Ausfälle.

### VI.2.5 Vorboten der Störung

Die Patienten wurden gefragt, ob es im Vorfeld der aktuellen Störung zu Vorboten wie flüchtigen Lähmungen, Empfindungsstörungen, heftigen Kopfschmerzen, Schwindel, Gesichtsfeldausfällen, Hörstörungen, Koordinationsstörungen, Blitzsynkopen, Sprach-/Sprechstörungen oder Doppelbildern kam. Gaben die Patienten etwaige andere Auffälligkeiten an, wurden diese handschriftlich vermerkt. Es wurde im Weiteren gefragt nach der Häufigkeit und dem Zeitpunkt des Auftretens der Vorboten.

### VI.2.6 Klassifizierung des Infarktes

Eine Eingruppierung erfolgte zum einen entsprechend dem zeitlichen Verlauf bzw. der Ausdehnung des Infarktes, zum anderen entsprechend der bildgebenden Diagnostik und zum anderen phänomenologisch entsprechend den TOAST-Kriterien. Hierbei wurde eine kardioembolische Genese angenommen, sofern sich bei nicht-lakunären Infarkten in der Echokardiographie Hinweise für einen Thrombus, Mitralklappenprolaps oder eine Wandbewegungsstörung ergaben, anamnestisch oder im während des stationären Aufenthaltes durchgeführten EKGs ein kontinuierliches oder intermittierendes Vorhofflimmern vorlag. Bestand gleichzeitig eine Stenose der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße passend zur betroffenen Hirnhälfte, so wurde eine makroangiopathische Genese angenommen. Eine Mikroangiopathie wurde angenommen bei multiplen lakunären Infarkten und/ oder den bildmorphologischen Zeichen einer mikroangiopathischen Leukenzephalopathie.

### VI.2.7 Störungsbeginn

Hier wurde gefragt nach der Art des Störungsbeginns (plötzlich, langsam, undulierend, intermittierend), nach dem Zeitpunkt, an dem die Störung bekannt war, bzw. noch nicht bestanden hatte, ob die Störung während des Schlafs auftrat, ob die Patienten bei Störungsbeginn allein waren und an welchem Ort die Störung (belebter öffentlicher Platz, unbelebter öffentlicher Platz, abgeschlossener Raum/Ort, Krankenhaus/Heim) auftrat. Ereignete sich der Schlaganfall während des Nachtschlafs, so wurde zunächst der letzte störungsfreie Zeitpunkt als Störungsbeginn definiert. Im nächsten Schritt wurde mittels eines Zufallszahlengenerators („Statistik *interaktiv!*“) unter Annahme einer Gleichverteilung eine zufällige Uhrzeit innerhalb des Zeitraums, in dem die jeweilige Person während des Störungseintritts geschlafen hat, erzeugt und als Störungsbeginn definiert. Trat die Störung während des Schlafes auf und war der letzte störungsfreie Zeitpunkt nicht eruierbar, so wurde, ausgehend vom Zeitpunkt des Aufwachens, der Zeitraum der vorangehenden zwölf Stunden als Zeitraum für die Zufallszahl gewählt. Konnte der Zeitpunkt des Aufwachens nicht angegeben werden, so wurden die dem letzten störungsfreien Zeitpunkt folgenden zwölf Stunden als Intervall für die Zufallszahl definiert.

### VI.2.8 „Morgentyp“ und „Abendtyp“

Die Patienten wurden gebeten, sich nach ihrer Einschätzung in eine der Gruppen „Morgentyp“, „eher ein Morgen- als ein Abendtyp“, „eher ein Abend- als ein Morgentyp“ und „Abendtyp“ zuzuordnen.

### VI.2.9 Arbeitszeit

Erfassung der üblichen Arbeitszeiten und der durchschnittlichen täglichen Arbeitszeit sowie die Frage, ob im Schichtdienst gearbeitet wird.

#### VI.2.10 Schlafgewohnheiten

Erfragung der üblichen Zeiten des Schlafengehens am Wochentag bzw. am Wochenende, der Einschlafdauer, der Gesamtschlafzeit, der Häufigkeit des Aufwachens, der Frage nach der Tätigkeit nach dem Aufwachen und ob das Aufwachen in der ersten oder in der zweiten Nachthälfte auftritt.

#### VI.2.11 Übliche Aufstehzeiten

Hier wurde nach den üblichen Aufwach- bzw. Aufstehzeiten am Wochentag bzw. am Wochenende gefragt sowie nach der Zeit, die vergeht, bis sich die Patienten nach dem Aufstehen richtig frisch fühlen.

#### VI.2.12 Tages- und jahreszeitlich abhängige Leistungsfähigkeit

Angabe der Leistungsfähigkeit innerhalb des Jahres und des Tages.

#### VI.2.13 Übliche Einnahme der Mahlzeiten

Erfassung der Uhrzeiten der Nahrungsaufnahme sowie Angabe der Hauptmahlzeit.

#### VI.2.14 Übliche Einnahme von Medikamenten

Erfassung der eingenommenen Medikamente sowie des Einahmezeitpunktes.

#### VI.2.15 Abweichungen am Tag des Schlaganfalls

Hier wurden die Patienten gefragt, ob am Tag des Schlaganfalls der Tagesablauf wesentlich anders als sonst war und worin diese Abweichung bestand.

#### VI.2.16 Aufwachen und Aufstehen am Störungstag

Erfassung der Uhrzeiten des Aufwachens und Aufstehens am Störungstag.

#### VI.2.17 Tätigkeit bei Einsetzen der Störung

Angabe der genauen Tätigkeit, bei welcher die Störung bemerkt wurde. Diese wurde in einer der sechs Kategorien (Schlaf, Sitzen, Liegen, leichte Aktivität, mittelschwere Aktivität und schwere Aktivität) zugeordnet.

In Anlehnung an die Einteilung physischer Aktivität durch Barbara E. Ainsworth et al. (1993) wurden unter leichter Aktivität Aktivitäten wie Gehen, leichte Hausarbeit, Treppensteigen ohne Anstrengung, Einkaufen ohne schweres Tragen und Körperpflege, unter mittelschwerer Aktivität solche wie schnelles Gehen, Tanzen, Gymnastik und gemütliches Fahrradfahren und unter schwerer Aktivität Tätigkeiten wie Rennen, anstrengender Sport, schnelles Fahrradfahren, Renovieren und schwere handwerkliche Tätigkeit subsumiert.

#### VI.2.18 Einnahme der Mahlzeiten am Störungstag

Erfassung der Uhrzeiten der Mahlzeiten am Störungstag und Angabe der letzten Mahlzeit vor Beginn der Störung.

### VI.2.19 Besondere Lebensumstände

Hier wurde nach besonderen Lebensumständen innerhalb von 24 Stunden oder vier Wochen vor Störungsbeginn in Anlehnung an Willich gefragt. Berücksichtigt wurden Todesfall in der Familie bzw. im Freundeskreis, Partnerwechsel bzw. Trennung, Erkrankung, Aufregung, Träume/Alpträume, Schlafstörungen, Arbeitsstress und Arbeitsplatzwechsel.

Eine Infektion in den gleichen Zeiträumen wurde vermerkt, wenn der Patient diese angab oder wenn die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde höher als 60mm lag. Eine mögliche Infektion wurde angenommen, wenn die BSG zwischen 40 und 60 mm lag. Bei erhöhter BSG und gleichzeitig bestehendem Malignom wurden diese Fälle nicht als Infektion gewertet.

### VI.2.20 Laborparameter

Aus der Stroke Data Bank wurden – soweit erhältlich – folgende Laborparameter übernommen: Blutzucker bei Aufnahme und nüchtern, Hämatokrit bei Aufnahme und im Verlauf und die BSG.

Die Stroke Data Bank sah zusätzlich noch die Erfassung von Cholesterin, Triglyceriden, LDL, HDL, ANA, Fibrinogen und Cardiolipin-Ak vor, diese wurden zu dieser Zeit jedoch nicht routinemäßig sondern nur bei speziellen Fragestellungen untersucht.

### **VI.3 Statistische Auswertung**

Alle erhobenen Patientendaten wurden in EDV-gerechte Datenbögen eingetragen. Die für die „Berlin Cerebral Ischemia Data Bank“ relevanten Daten wurden in eine auf FOX-Pro 2.5a basierende Datenbank eingegeben und zur statistischen Auswertung in SPSS für Windows importiert.

Die Daten aus der Erhebung zur „Circadianen Rhythmik und den Triggermechanismen von Schlaganfällen“ wurden von Anfang an in SPSS eingegeben.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS für Windows.

Die Analyse und Darstellung der erhobenen Daten umfasst generelle Methoden der deskriptiven Statistik wie absolute und relative Häufigkeitsangaben. Bei intervallskalierten Daten erfolgt die Angabe von Maßen der zentralen Tendenz (Median, Mittelwert) und der Dispersion (Standardabweichung, Minimum, Maximum). Unterschiedshypothesen wurden mittels Chi-Quadrat-Techniken getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich der Mittelwerte des Lebensalters von Frauen und Männern angewendet.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein Signifikanztest für den Vergleich empirisch beobachteter und theoretisch erwarteter Häufigkeiten auf der Basis einer annähernd Chi-Quadrat-verteilten Prüfgröße. In der Regel wurde gegen Gleichverteilung geprüft. Der Chi-Quadrat-Test ist nur dann anwendbar, wenn maximal 20% der Felder der Kreuztabelle erwartete Häufigkeiten kleiner als fünf aufweisen. Wenn diese Voraussetzung verletzt wurde, wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Für den Chi-Quadrat-Test wie auch für den Fisher-Test werden zweiseitige Wahrscheinlichkeiten angegeben, da meistens keine gerichteten Hypothesen vorliegen und der zweiseitige Test in jedem Fall konservativ bleibt.

Ein weiteres Problem in der Anwendung des Chi-Quadrat-Testes besteht darin, dass es oft schwierig ist, beim Vergleich vieler Häufigkeiten signifikante Ergebnisse bestimmten Häufigkeitsunterschieden zuzuordnen und eindeutig zu interpretieren.

Aus diesen Gründen wurde durch Zusammenfassung zu größeren Zeiträumen die Fallzahl der Gruppen vergrößert und die Anzahl der zu vergleichenden Zeiträume verringert. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, orientieren sich die gewählten Zeiträume an denen früherer Studien bzw. an allgemein verwendeten Zeitintervallen (z.B. Einteilung des Tages in 6-Stunden-Intervalle, Jahreszeit, Wochentag-Wochenende). Weiterhin wurde die Gruppenstärke durch Zusammenfassung von Merkmalsausprägungen (z.B. Alter, Schwere des Schlaganfalles, berufstätig – nicht berufstätig) erhöht. Zum statistischen Vergleich zweier unterschiedlich großer Zeiträume (z.B. 6-12 Uhr gegen den restlichen Tag) wurde aus der Gesamtzahl die für den jeweiligen Zeitraum erwartete Häufigkeit entsprechend ihrem Anteil am Tag errechnet und im Chi-Quadrat-Test mit den beobachteten Häufigkeiten verglichen. Für den statistischen Vergleich von zwei oder mehr Untergruppen aus der Grundgesamtheit wurde der Chi-Quadrat-Test konventionell angewendet, da für diese Untersuchung die zeitliche Dimension nicht von Bedeutung war.

In Analogie zur Literatur, in der größtenteils eine Häufung am Vormittag, insbesondere in der ersten Stunde nach dem Aufstehen beschrieben wird (siehe Tabelle 1), soll das Vormittag-Intervall, definiert als Zeitraum zwischen 6 und 12 Uhr mit dem gesamten übrigen Tag verglichen und statistisch analysiert werden. Weiterhin sollen in einer post-hoc-Analyse die Intervalle maximaler Inzidenz am Vormittag und Nachmittag mit dem gesamten übrigen Tag verglichen und statistisch ausgewertet werden.