
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aspecte cronobiologice ale debutului accidentului vascular cerebral

Doctorand **Dana Marieta Fodor**

Conducător de doctorat **Prof. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

Cuvinte- cheie: accident vascular cerebral, variație circadiană, factori de risc vascular, crono-profilaxie

CLUJ-NAPOCA 2015



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

| | |
|---|---|
| Introducere | 1 |
| Ipoteza de lucru/obiective generale..... | 3 |
| Studiul 1: Variația circadiană a debutului accidentelor vasculare cerebrale ischemice și impactul asupra evoluției în timp a severității tabloului neurologic, a dizabilității și a deficitului cognitiv..... | 4 |
| Studiu 2. Variația circadiană a accidentelor vasculare cerebrale..... | 4 |
| Studiu 3. Variația circadiană a subtipurilor accidentelor vasculare cerebrale ischemice..... | 5 |
| Studiul 4. Variația săptămânală și sezonieră a accidentelor vasculare cerebrale..... | 6 |
| Studiu 5. Aspecte ale crono-terapiei în profilaxia primară și secundară a accidentului vascular cerebral..... | 6 |
| Concluzii generale..... | 7 |
| Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei..... | 8 |

1. Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) continuă să rămână provocare în practica neurologica și medicala în general, constituindu-se în a treia cauză de deces și prima cauză de dizabilitate pe termen lung. Una dintre arile de cercetare care au atras atenția în ultimii ani vizează influența ritmurilor temporale terestre, în primul rând circadiene, asupra biologiei cerebro-vasculare și modalitățile de a ajusta impactul acestora.

Ritmul circadian în producerea accidentelor vasculare cerebrale depinde de ritmul circadian al unor factori fiziologici a căror dereglare se constituie în factori de risc pentru evenimente cerebro-vasculare (hipertensiunea arterială, ritmul și frecvența cardiacă, balanța hemostatică).

Importanța evidențierii unui pattern temporal în apariția AVC-urilor ar avea importanță atât în creșterea disponibilității serviciilor medicale care tratează pacienții cu

AVC în intervalul cu frecvența lor cea mai mare, în aprecierea prognosticului în funcție de momentul debutului și în studierea și dezvoltarea unor măsuri de profilaxie vizând tratamentul factorilor de risc, sub aspectul variației lor temporale.

2. Ipoteza de lucru/obiective generale

Pornind de la ipoteza că debutul AVC-urilor nu are o distribuție aleatorie în timp ci probabil urmează un pattern de variație temporală, posibil dependent de variația temporală a unora dintre factorii de risc, această cercetare și-a propus ca **obiective principale**:

- studierea existenței unei variații temporale (circadiene, circaseptane și circanuale) a accidentelor vasculare cerebrale (ischemic, hemoragic și hemoragia subarahnoidiană) în arealul orașului Cluj Napoca.
- investigarea dacă aceasta variație temporală este influențată de prezența factorilor de risc vascular convenționali
- investigarea unei posibile influențe a momentului circadian al debutului AVC-ului asupra evoluției în timp a deficitului neurologic, a gradului de dizabilitate și a statusului cognitiv al pacienților.
- cercetarea unei posibile influențe ale profilaxiei primare/secundare a AVC-ului asupra patternului de variație circadiană a acestuia (prin medicația hipotensoare, antiagregantă sau anticoagulantă ante-AVC - atunci când era necesară).

Obiective secundare:

- studierea dacă variația circadiană se reflectă și în mortalitatea prin AVC
- studierea unor posibile diferențe între patternul temporal pacienților fără versus cu istoric de AVC, presupunând alterarea secundară a ceasului intern central
- cercetarea impactului orarului de administrare al medicației hipotensoare asupra variației circadiene a AVC-ului.

3. Studiul 1: Variația circadiană a debutului accidentelor vasculare cerebrale ischemice și impactul asupra evoluției în timp a severității tabloului neurologic, a dizabilității și a deficitului cognitiv

În primul studiu, cercetarea începe pe un lot de 63 de pacienți cu AVC ischemic (aterotrombotic, cardio-embolic și lacunar) internați în Clinica de Neurologie a Spitalului de Recuperare, în urma analizei căruia am obținut primele date despre patternul de variație circadiană a debutului, lot care a fost urmărit pe parcursul a 2 ani în cadrul a 5 vizite consecutive sub aspectul severității tabloului neurologic (evaluat pe scala NIHSS), al gradului de dizabilitate (apreciat pe scala Rankin modificată) și al deficitului cognitiv (cuantificat prin prin testul MMSE). Anamneza a permis determinarea precisă sau aproximativă a momentului debutului simptomatologiei, acesta fiind alocat uneia dintre cele 4 perioade a câte șase ore ale zilei: intervalul 00.01-06.00 (noaptea), intervalul 06.01-

12.00 (dimineața), intervalul 12.01-18.00 (după-masa) și 18.01-24.00 (seara). Pentru cazurile în care simptomele au fost pentru prima dată recunoscute cu ocazia momentului trezirii s-a considerat ca moment al debutului ultima oră la care pacientul a fost văzut fără simptomatologia AVC-ului.

Concluzii

1. Studiul confirmă patternul de variație circadiană al AVC-ului ischemic, cu vârful apariției în orele de dimineață și cea mai scăzută frecvență în cursul somnului nocturn, concluzie valabilă și pentru subtipurile IAT și IL. Cazurile de IE, puține în cazul nostru, s-au produs exclusiv în intervalele diurne.
2. Privind factorii demografici frecvența crescută matinală e evidentă pentru bărbați în cazul IAT și pentru femei în cazul IL. Vârsta nu schimbă patternul de variație circadiană al IAT, chiar dacă după 65 de ani peak-ul e mai accentuat, dar în cazul IL frecvența în orele de noapte crește vertiginos egalând-o pe cea din orele de dimineață.
3. Factorii de risc vascular convenționali influențează diferit subtipurile IS, dar numărul mic de cazuri nu permite extragerea unor concluzii ferme. HTA prezentă la marea majoritate a pacienților poate avea un rol în determinarea acestui pattern de ritmicitate în debutul AVC-ului ischemic.
4. Evoluția deficitului neurologic (NIHSS) pe intervale de timp se corelează cu cea a dizabilității (mRs) și cu cea a MMSE, fiind nefavorabilă pentru toate trei scorurile la pacienții cu debutul AVC-ului în intervalul nocturn.

4. Studiu 2. Variația circadiană a accidentelor vasculare cerebrale

Studiul 2 continuă cercetarea variației temporale pe o serie consecutivă de 1083 de pacienți cu accident vascular cerebral internați pe parcursul unui an, prin Serviciul de Urgență în Clinicile de Neurologie I și II ale Spitalului Județean de Urgență Cluj Napoca, care deservește populația orașului Cluj și împrejurimile acestuia, aria metropolitană a orașului Cluj Napoca numărând 411.379 de locuitori. Se studiaza tipurile etiopatogenetice: infarctul cerebral (AVC ischemic), hemoragia intraparenchimotoasă (AVC hemoragic) și hemoragia subarahnoidiana (SAH).

Concluzii

1. Rezultatele studiului arată că toate cele trei tipuri de AVC au o ciclicitate circadiană a debutului, cu cea mai mare frecvență în cursul dimineții și cea mai scăzută în cursul somnului nocturn, ciclicitate rezultată în urma analizei spectrale Fourier.
2. Acest pattern de variație temporală este independent de prezența factorilor de risc vascular (HTA, DZ, hipercolesterolemie, boală coronariană, FiA și fumat), dar aceștia pot accentua curba variației, în sensul creșterii riscului relativ de AVC ischemic matinal – HTA și FiA și al AVC hemoragic intraparenchimos – DZ, hipercolesterolemie.
3. Antecedentele de AVC, cu posibile consecințe asupra ritmului circadian al TA, nu au influențat paternul de variație circadiană a AVC-ului, cu toate că istoricul de AVC crește considerabil riscul de repetare a unui nou AVC ischemic în intervalul 12.01-18.00.

4. Ca aspectele demografice studiate, patternul de variație circadiană al AVC global și pe tipuri etiologice nu este influențat cu toate că riscul relativ de AVC ischemic în intervalul 18.01-24.00 este semnificativ mai crescut la pacienții sub 65 de ani.
5. Profilul de ciclicitate circadiană în debutul infarctului cerebral vertebro-bazilar și cel al hemoragiei intracerebrale subtentoriale este puțin modificat în sensul prezenței a înca unui vârf de frecvență vespéral (18.01-24.00), mai puțin impresionant.
6. Mortalitatea prin AVC urmează patternul de variație circadiană al debutului AVC-ului, în cazul infarctului cerebral înregistrându-se un risc crescut de mortalitate matinală și un risc scăzut în intervalul 12.01-18.00.

5. Studiu 3. Variația circadiană a subtipurilor accidentelor vasculare cerebrale ischemice

Al treilea studiu detaliază analiza cronobiologiei debutului AVC-ului, investigându-se prezența unei ciclicități în debutul principalelor subtipuri etio-patogenetice ale infarctului cerebral (cardioembolic - IE, aterotrombotic IAT, lacunar - IL și de etiologie nedeterminată - IU) diagnosticat la 969 dintre pacienții internati în condițiile descrise la studiul anterior, aspect mai puțin analizat în literatură și cu raportări uneori discordante. Obiective:

1. Studiarea existenței unei variații circadiene a subtipurilor AVC-ului ischemic în zona metropolitană a orașului Cluj
2. Cercetarea unor posibile diferențe între subtipurile etio-patogenetice ale AVC-ului ischemic
3. Studiarea influenței variația temporale a subtipurilor AVC-ului ischemic de către factorii de risc vascular, respectiv factorii demografici și istoricul de AIT/AVC.

Concluzii

1. Patternul de variație circadiană pentru IE, IAT, IL și IU îl urmează pe cel al AVC-ului ischemic în general, cu vârful de incidență matinal și cea mai mică incidență în timpul nopții, conform analizei spectrale Fourier pentru fiecare în parte.
2. În ceea ce privește mortalitatea în cursul spitalizării prin AVC ischemic, în urma studiului reiese ca intervalul 12.01-18.00 are un "efect protector" față de aceasta ($p=0.011$)
3. Acest model de ritmicitate circadiană al subtipurilor IS nu este modificat de factorii de risc vascular convenționali (hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipercolesterolemie, boală coronariană, fibrilație atrială și fumat),
4. Variația circadiană a subtipurilor IS este similară pentru pacienții la primul AVC și cei cu istoric de AIT/AVC.
5. Profilul de ritmicitate circadiană este independent de factorii demografici (sex și vârstă), cu excepția faptului că în intervalul 12.01-18.00 sunt mai frecvente IS la pacienții sub 65 de ani ($p=0.05$, la limita semnificației statistice)

6. Studiul 4. Variația săptămânală și sezonieră a accidentelor vasculare cerebrale

Studiul 4, încearcă, cu recunoașterea limitelor date de numărul mic de de pacienți și de intervalul redus de timp pentru o asemenea analiză, investigarea existenței unei variații săptămânale și sezoniere pe aceeași serie consecutivă de 1083 de pacienți pe care s-a efectuat al doilea studiu.

Concluzii

1. Evenimentele cerebro-vasculare s-au produs cu frecvența cea mai ridicată în weekend (perioada de relaxare) continuând cu ziua de luni (prima zi lucratoare a săptămânii) și la mijlocul săptămânii (perioada de activitate săptămânală maximă)
2. Peak-ul situat în weekend și continuând în ziua de luni este mai frecvent în cazul IAT, IU și IE, HS și SAH, iar peak-ul de la mijlocul săptămânii pentru IU.
3. Peak-ul de weekend și al zilei de luni este mai accentuat în cazul femeilor și cel de la mijlocul săptămânii pentru bărbați.
4. Înainte de vârsta pensionarii (65 de ani) IS se produce mai frecvent în weekend (perioada de relaxare săptămânală pentru indivizii în activitate profesională) și HS în mijlocul săptămânii (perioada de activitate și stress maxim săptămânal), pentru pacienții peste 65 de ani (pensionari) situația inversându-se.
5. Variația sezonieră a debutului AVC-ului are două peak-uri de incidență, unul în lunile reci posibil în legătură cu frecvența a infecțiilor respiratorii (cu creșterea proteinelor de fază acută) și al doilea, mai puțin impresionant, în lunile calde.

7. Studiu 5. Aspecte ale crono-terapiei în profilaxia primară și secundară a accidentului vascular cerebral

Studiul 5 cercetează efectul protector al medicației hipotensoare, anti-agregante plachetare și a celei anti-coagulante față de riscul matinal crescut privind evenimentele cerebro-vasculare, în cadrul profilaxiei primare și sau secundare a accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu factori de risc vascular. În acest scop se calculează riscul relativ al absenței medicației hipotensoare, anti-agregante și anticoagulante din profilaxie atunci când acestea aveau indicație versus prezența ei și ulterior cercetează efectul medicației hipotensoare în schema de administrare care prevede doza de seară versus cea care nu prevede doza vespérală.

Concluzii

1. Medicația hipotensoare anterioară producerii -AVC-ului (fără a lua în calcul momentul administrării hipotensorului) pare să protejeze per global împotriva producerii de AVC cu excepția intervalului matinal (06.01-12.00), în cazul pre-existenței HTA.
2. Medicația anti-agregantă, în administrarea clasică cunoscută la prânz, protejează împotriva producerii AVC-ului matinal (06.01-12.00) pentru HS și IE la limita semnificatiei statistice. Pentru celelalte subtipuri ale IS (IL, IAT și IU) medicația anti-agregantă oferă protecție nocturnă, în cazul IL statistic semnificativ.

3. Medicația anticoagulantă orală (acenocumarol), atunci când avea indicație anterior producerii –AVC-ului (în principal pentru FiA cu risc de embolizare cardiogenă), a avut un efect neutru asupra producerii IE în toate intervalele de timp.
4. Cele mai utilizate clase de hipotensoare sunt inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei II și beta-blocantele, urmate de blocantele canalelor de calciu și diureticele tiazidice.
5. Toate clasele de medicamente hipotensoare (incluzand formele cu administrare prelungită) în scheme de administrare incluzând doză vespérală au efect protector relativ la tendința crescută a producerii AVC-urilor în cursul intervalului de dimineața (06.01-12.00), cu excepția ACEI pentru care efectul e neutru

8. Concluzii generale

1. Debutul accidentul vascular cerebral (ischemic, hemoragia intraparenchimotoasa și subarahnoidiană), urmează un pattern de variație circadiană, cu peak-ul maxim de frecvență în cursul dimineții (06.01-12.00) și cea minimă în cursul nopții (00.01-06.00). Același profil de ciclicitate îl descrie și debutul subtipurilor accidentului vascular cerebral ischemic (IE, IAT, IL și IU), conform analizei spectrale Fourier.

3. Acest pattern de variație circadiană este independent de factorii de risc vascular convenționali, dar convergent cu riscul matinal relativ al unora dintre aceștia (HTA și FiA cu risc matinal crescut pentru AVC ischemic, respectiv DZ pentru AVC hemoragic) și contrar riscului relativ al altora pentru apariția AVC în alte intervale de timp decât cel matinal (vârsta sub 65 de ani pentru intervalul 18.01-24.00, istoricul de AVC pentru intervalul 12.01-18.00 și diabetul zaharat pentru intervalul 00.01-06.00).

4. Antecedentele de AVC (cu potențial de dereglare a funcționalității ceasului intern central “master clock”) nu modifică modelul de variație circadiană găsit în debutul AVC, cu toate că se constituie în factor de risc pentru infarctul cerebral în intervalul 12.01-18.00.

5. Singurul factor care în cercetarea prezentă influențează patternul de ciclicitate circadiană est localizarea leziunii: AVC-ul ischemic vertebro-bazilar și AVC-ul hemoragic infratentorial, care ambele descriu un al doilea vârf de frecvență, mai puțin impresionant, în intervalul vespéral (18.01-24.00).

6. Mortalitatea prin evenimente cerebro-vasculare urmează același pattern de variație circadiană cu cea mai mare frecvență în intervalul de dimineață (06.01-12.00), intervalul de după-masă având efect protector față de mortalitatea prin infarct cerebral.

7. Se poate discuta despre o variație circaseptană a debutului AVC cu un vârf de frecvență în zilele de weekend continuând cu ziua de luni și un altul la mijlocul săptămânii.

8. Există o ciclicitate sezonieră cu două vârfuri de frecvență: unul mai marcat în lunile reci ale anului și al doilea în lunile de vară.

9. Dacă frecvența cea mai mare a debutului AVC ischemic e descrisă în cursul dimineții, cea mai nefavorabilă evoluție cu cel mai rezervat prognostic îl au AVC-urile ischemice survenite în cursul nopții, atât din punct de vedere al severității deficitului neurologic (evaluat în dinamică prin NIHSS) și al gradului de dizabilitate (evaluat în dinamică prin mRS) cât și al afectării cognitive (evaluate în dinamică prin MMSE).

10. Prezența profilaxiei primare/secundare prin tratamentul HTA, ca factor de risc vascular, nu garantează protecția împotriva riscului mai înalt de AVC în cursul dimineții; abordarea crono-terapeutică, cu includerea administrării vesperale a hipotensorului sau a unora dintre hipotensoarele din schema terapeutică (în special beta-blocantele atât pentru etiologia ischemică cât și pentru cea hemoragică și blocantele canalelor de calciu pentru cea ischemică) oferă protecție față de riscul crescut matinal de AVC prin ameliorarea indexului diurn al TA.

9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

După cunoștințele noastre acesta este printre puținele studii publicate în România asupra cronobiologiei accidentelor vasculare cerebrale cuprinzând în paralel cele trei tipuri etiologice (AVC ischemic, AVC hemoragic și SAH) și subtipurile AVC-ului ischemic (atero-trombotic, cardio-embolic, lacunar și de etiologie nedeterminată), dintr-o perspectivă multiplă: a factorilor demografici, a factorilor de risc vascular, a localizării, a mortalității prin AVC și a influenței profilaxiei primare/secundare din perspectiva cronoterapeutică. Un alt element de noutate este urmărirea în dinamică a evoluției pacienților cu accidente vasculare cerebrale sub aspectul deficitului neurologic și al dizabilității, precum și al funcției cognitive în funcție de momentul circadian al debutului. Un element de originalitate îl constituie de asemenea utilizarea analizei spectrale Fourier (funcția cosinor) în căutarea și certificarea unui ritm în apariția accidentelor vasculare cerebrale, pe care nu am întâlnit-o în studiile care analizau variația circadiană a patologiei cerebro-vasculare, deși e una dintre metodele statistice care au revoluționat cronobiologia.

Rezultatele au aplicabilitate practică, incidența maximă a AVC-ului în orele de dimineață având importanță medicală și sociologică ca informație, cu implicații privind internarea, evaluarea și tratamentul pacientului cu AVC în Unitățile de Urgență/Unitățile de Stroke, reclamând un nivel crescut de alertă în fața posibilității unei afluențe crescute de pacienți cu AVC în acest interval, necesitând o disponibilitate crescută a resurselor umane

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

Chronobiological Aspects of Stroke Onset

Candidate **Dana Marieta Fodor MD**

Supervisor **Professor Lăcrămioara Perju-Dumbravă, MD, PhD**

Key-words: stroke, circadian variation, vascular risk factors, chronoprevention



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

| | |
|--|-----|
| Introduction | 10 |
| Work hypotheis and general objectives..... | 11 |
| Study 1. Circadian variation in ischemic stroke onset and its consequences on the evolution of the severity of the neurological picture, disability and cognitive impairment | 11 |
| Study 2. The circadian variation of stroke | 12 |
| Study 3. The circadian variation of ischemic stroke subtypes..... | 13. |
| Study 4. The weekly and seasonal variation of stroke | 14 |
| Study 5. Chronotherapy aspects in primary and secondary prevention | 14 |
| General conclusions | 15 |
| Original and innovative contributions | 16 |

1. Introduction

Stroke, the third cause of death and the first cause of long-term disability continues to be a challenge in neurological practice. One research area of interest in recent years focuses on the influence of temporal rhythms, especially the circadian one, on the cerebrovascular pathology, at the same time aiming to identify means of reducing their negative impact.

The role of the circadian rhythm in stroke occurrence is also influenced by the circadian rhythm of various physiological factors whose malfunction transforms them into risk factors for cerebrovascular events (arterial hypertension, cardiac rhythm and frequency, hemostatic balance).

The finding of a temporal pattern in stroke occurrence would be highly important in order to increase the availability of medical units which treat stroke patients during the time intervals with the highest stroke frequency, to evaluate patient prognosis according to the time of stroke onset as well as to study and develop prophylactic measures against temporal variation-related risk factors.

2. Work hypothesis

Starting from the hypothesis that the onset of cerebrovascular events is not randomly distributed over time, as it probably follows a temporal variation pattern that may be related to the temporal variation of some of the risk factors, this research had the following **primary objectives**:

- to study the temporal variation (circadian, weekly and annual) of strokes (ischemic, hemorrhagic and subarachnoid) in the Cluj-Napoca area.
- to establish whether this temporal variation is influenced by the presence of conventional vascular risk factors.
- to investigate the relation between the circadian time of stroke onset and the evolution of stroke deficit, disability level and cognitive impairment.
- to study the possible influence of primary/secondary stroke prevention on the circadian variation of stroke (antihypertensive treatment, antiplatelet or anticoagulant medication before a stroke – whenever required).

Secondary objectives:

- to establish whether circadian variation is reflected in stroke mortality during hospitalization.
- to investigate possible differences between the circadian pattern of patients with vs. without a history of stroke, assuming the secondary alteration of the internal body clock.
- to study the impact of antihypertensive treatment schedule over the circadian variation of stroke.

3. Study 1: Circadian variation in ischemic stroke onset and its consequences on the evolution of the severity of the neurological picture, disability and cognitive impairment

This study included a group of 63 patients with ischemic stroke (atherothrombotic, cardioembolic and lacunar) admitted to the Neurology Department of the Rehabilitation Hospital, Cluj-Napoca. The analysis revealed initial data on the circadian variation of stroke onset. This group of patients was followed-up during five consecutive visits over two years. The focus was on assessing the severity of the neurological picture (using the NIHSS Scale), the degree of disability (using the modified Rankin scale), and cognitive impairment (through MMSE). The patient's history revealed the precise or approximate time of symptom onset, which belonged to one out of the four 6-hour periods of the day: 00.01-06.00 (night), 06.01- 12.00 (morning), 12.01-18.00 (afternoon), 18.01-24.00 (evening). In cases when symptoms were first perceived when patients woke up, stroke onset was considered to have occurred at the time the patient was last seen without stroke symptoms.

Conclusions

1. The study confirmed the existence of circadian variation in ischemic stroke: the peak of stroke onset occurred in the morning while nocturnal sleep was the least frequent time of stroke onset. This conclusion is also valid for atherothrombotic and lacunar strokes. Our few cases of cardioembolic stroke occurred exclusively during day-time intervals.
2. As far as the demographic factors were concerned, atherothrombotic stroke in male patients and lacunar stroke in female patients occurred more frequently in the morning. Age did not influence the variation pattern of atherothrombotic stroke, although the peak was higher in patients over 65. However, the frequency of lacunar stroke during night-time equaled that registered during day-time.
3. Conventional vascular risk factors influenced the ischemic subtypes differently, although clear conclusions cannot be drawn due to the small number of cases. Most patients had arterial hypertension, which may have influenced the variation pattern at the onset of ischemic stroke.
4. The evolution of stroke deficit (NIHSS) according to time intervals correlated with disability levels (mRs) and MMSE, and proved to be unfavorable for all three scores in patients with stroke onset during night-time.

4. Study 2. The circadian variation of stroke

This retrospective, hospital-based study included a consecutive series of 1083 stroke patients admitted to our service between 1 January 2012 and 31 December 2012, through the Emergency Room of the two Neurology Clinics of the Cluj County Emergency Hospital, which serves the city of Cluj and the surrounding areas totaling 411.379 inhabitants. The following etiopathogenic subtypes were studied: cerebral infarction (ischemic stroke), intraparenchymal hemorrhage (hemorrhagic stroke) and subarachnoid hemorrhage (SAH).

Conclusions

1. All three stroke types displayed a circadian variation with the highest incidence of stroke occurrence during the morning (6.01 -12.00) and the lowest occurrence during nocturnal sleep (00.01-06.00), according to the Fourier spectral analysis.
2. This temporal variation pattern was independent of the presence of vascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, coronary artery disease, atrial fibrillation and smoking status), although these factors could increase the variation curve by causing an increase in the relative risk of ischemic stroke in the morning - arterial hypertension and atrial fibrillation, as well as that of intraparenchymal hemorrhage - diabetes mellitus and hypercholesterolemia.
3. A history of strokes, which may influence the circadian rhythm of blood pressure did not influence the circadian variation pattern, despite the fact that a history of strokes increased considerably the risk of stroke recurrence during the 12.01-18.00 interval.

4. As far as demographics were concerned, the overall circadian variation pattern, as well as the pattern according to specific etiological types were not influenced although the relative risk of ischemic stroke during the 18.01-24.00 interval was significantly higher in patients under 65 years of age.
5. The circadian pattern at the onset of vertebrobasilar stroke and subtentorial intracerebral hemorrhage was slightly modified given the presence of another, less impressive peak during the 18.01-24.00 interval.
6. Stroke mortality followed the circadian variation pattern of stroke onset; cerebral infarction registering a higher risk of mortality in the morning and a lower risk during the 12.01-18.00 interval.

5. Study 3. The circadian variation of ischemic stroke subtypes

This study focused on the chronobiology of stroke onset. It investigated the presence of cyclicity at the onset of the main subtypes of cerebral infarction according to their etiopathogenesis (cardioembolic, atherothrombotic, lacunar, and of undetermined etiology), which were diagnosed in 969 of the patients included in the previous study. This aspect was less studied in the literature, which provided conflicting reports. Objectives:

1. To study the existence of circadian variation of ischemic stroke subtypes in the Cluj city area.
2. To research possible differences between ischemic stroke subtypes.
3. To investigate the existence of a link between the temporal variation of ischemic stroke subtypes and conventional vascular risk factors, demographic factors and a history of transient ischemic attack/ stroke, respectively.

Conclusions

1. The circadian variation pattern of cardioembolic, atherothrombotic, lacunar and undetermined etiology stroke generally followed that of ischemic stroke, the highest occurrence being registered in the morning and the lowest incidence during night, as revealed by the Fourier spectral analysis carried out for each stroke type.
2. As far as ischemic stroke mortality during hospitalization was concerned, the study revealed that the 12.01-18.00 interval had a protective effect.
3. The circadian pattern of ischemic stroke subtypes was not modified by conventional vascular risk factors.
4. The circadian variation of ischemic stroke subtypes was similar in patients with first stroke as well as in those with a history of transient ischemic attack / stroke.
5. The circadian variation pattern was independent of demographic factors (gender and age), except for the fact that during the 12.01-18.00 interval, ischemic stroke occurred more frequently in patients under 65 ($p=0.05$, at the limit of statistical significance).

6. Study 4. The weekly and seasonal variation of stroke

Despite the limited number of patients and the short time interval available, this study aimed to investigate the existence of weekly and seasonal variation in the same series of 1083 consecutive patients included in Study 2.

Conclusions

1. Cerebrovascular events occurred more frequently during the weekend (relaxation period), followed by Mondays (first working day of the week) and the mid-week days (most intense weekly activity).
2. The weekend and Monday peaks were more frequent in atherothrombotic, undetermined etiology, cardioembolic, hemorrhagic and subarachnoid strokes while strokes of undetermined etiology mostly occurred during the mid-week peak.
3. Strokes in female patients occurred mostly during the weekend and Monday peaks while strokes in male patients mainly occurred during the mid-week peak.
4. Before retirement age (65), ischemic stroke occurred more frequently at the weekend (weekly relaxation period for professionally active individuals) while more hemorrhagic strokes were registered mid-week (intense activity and stress). The situation was reversed in pensioners over 65 years of age.
5. The seasonal variation of stroke onset had two peaks, one during the cold season, possibly related to the high frequency of respiratory infections (leading to increased protein levels in acute stages), and a second, less impressive peak during the warm season.

7. Study 5. Chronotherapy aspects in primary and secondary prevention

This study investigated the protective effects of antihypertensive, antiplatelet and anticoagulant medication over the high risk of cerebrovascular events in the morning within primary and/or secondary stroke prevention in patients with vascular risk factors. Therefore, the relative risk caused by the absence of antihypertensive, antiplatelet and anticoagulant medication in patients who had been prescribed such treatments was calculated versus the administration of such medication. The effect of antihypertensive medication was also studied within the administration scheme that included an evening dose versus the one that did not include an evening dose.

Conclusions:

1. Antihypertensive medication before stroke occurrence (excluding the administration of the antihypertensive pill) seemed to generally protect against stroke except during the 06.01-12.00 interval, which registered the highest incidence of stroke onset in hypertensive patients.
2. Antiplatelet medication, usually administered at lunch time, protected against stroke occurrence during the 06.01-12.00 interval in the case of hemorrhagic and undetermined etiology stroke at the limit of statistical significance. In the other types of ischemic stroke (lacunar, transient ischemic attack and stroke of undetermined

etiology), antiplatelet medication offered night time protection against stroke, which was statistically significant in the case of lacunar stroke.

3. Oral anticoagulant medication (acenocumarol), when prescribed before a stroke (mainly for atrial fibrillation with risk of cardiogenic embolism) had a neutral effect on the occurrence of cardioembolic stroke during all time intervals.
4. The most used classes of antihypertensive medication were angiotensin II receptor blockers and beta-blockers, followed by calcium channel blockers and thiazide diuretics.

8. General conclusions

1. According to the Fourier spectral analysis, the onset of both ischemic and hemorrhagic (intraparenchymal and subarachnoid) stroke followed a circadian variation pattern with the highest frequency peak during the morning (06.01-12.00) and the lowest incidence during night-time (00.01-06.00).

2. According to the Fourier spectral analysis, the same cyclicity profile was registered for the onset of all stroke subtypes (cardioembolic, atherothrombotic, lacunar and of undetermined etiology).

3. The circadian variation pattern was independent of conventional vascular risk factors, although it matched the relative morning risk of some factors (arterial hypertension and atrial fibrillation, which were associated with an increased risk of ischemic stroke in the morning, and diabetes mellitus, which was connected with hemorrhagic stroke), it but also failed to match the relative risk for stroke occurrence of other factors during time intervals other than the morning one (age under 65 for the 18.01-24.00 interval, a history of stroke for the 12.01-18.00 interval and diabetes mellitus for the 00.01-06.00 interval).

4. A history of stroke (which could potentially disrupt the “master clock”) did not modify the circadian variation pattern of stroke onset, although it constituted a risk factor for cerebral infarction during the 12.01-18.00 interval.

5. In this research, the localization of the lesion was the only factor that influenced the circadian variation pattern: ischemic vertebrobasilar stroke and hemorrhagic infratentorial stroke, which both registered a second, less impressive frequency peak during the evening interval (18.01-24.00).

6. Cerebrovascular mortality followed the same circadian variation pattern, with the highest frequency during the morning interval (06.01-12.00), the afternoon interval having had a protective effect against cerebral infarction mortality.

7. A weekly variation of stroke onset was identified: weekend days and Mondays constituted the first peak, the second being the mid-week days.

8. Seasonal cyclicity was also observed: the first peak was registered during the cold season and the second peak during the warm season.

9. While the highest frequency of ischemic stroke onset was recorded during the morning, the most unfavorable evolution and the poorest prognosis were registered in ischemic strokes occurring during the night, as far as the severity of the neurologic deficit

(evaluated using NIHSS), the degree of disability (evaluated through mRs) and cognitive impairment (assessed through MMSE) were concerned.

10. The presence of primary/secondary prevention represented by the treatment of high blood pressure, as a vascular risk factor, did not guarantee protection against the higher risk of stroke during the morning. Chronotherapy, including the evening administration of the antihypertensive pill or of some of the antihypertensive drugs included in the treatment scheme (especially beta-blockers for both the ischemic and hemorrhagic etiologies, and calcium channel blockers for the ischemic etiology) offered protection against the increased risk of stroke during the morning by improving the daily pattern of blood pressure.

9. Original and innovative contributions

To our knowledge, this is one of the few thesis published in Romania on the chronobiology of all three etiological types of stroke (ischemic, intraparenchymal hemorrhage and subarachnoid hemorrhage) and of all subtypes of ischemic stroke (atherothrombotic, cardioembolic, lacunar and of undetermined etiology), which were studied from a multiple perspective that included demographic factors, vascular risk factors, localization, stroke mortality and the role of primary or secondary prevention from a chronotherapeutic perspective. Another novelty is the dynamic follow-up of stroke patients whose evolution was studied taking into consideration their neurologic deficit, disability and impaired cognitive function according to the circadian time of stroke onset. An original element is also represented by the use of the Fourier spectral analysis (the cosine function), which was used to identify and confirm the existence of a circadian rhythm in stroke occurrence. This method had not been previously used in studies on the circadian variation of the cerebrovascular pathology, although it is one of the statistical methods that revolutionized chronobiology. The results have practical applicability. The information according to which the highest incidence of stroke occurs during morning hours is medically and sociologically valuable as it can impact the admission, evaluation and treatment of stroke patients in emergency/stroke units, which should be made aware of the higher frequency of stroke patients during this interval in order to ensure adequate human and material resources. The finding that nocturnal stroke has the poorest prognosis also has medical and sociological relevance as it influences the health and social resources directed towards the treatment and care of such patients.