

Diplomarbeit

Auswirkung von Luftqualität bzw. Schneefall auf die Myokardinfarktinzidenz

eingereicht von
Alexander Muster

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Dirk von Lewinski
und
Dr. med. univ. Peter Zechner

Ort und Datum: Graz am 20.07.2017

*- Die Widmung dieser Arbeit gebührt meiner liebenden Mutter, die leider
viel zu früh verstorben ist -*

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.07.2017

Alexander Muster eh.

Danksagungen

Diese Arbeit bildet den krönenden Abschluss des für mich bisher wichtigsten Lebensabschnittes. Ein Lebensabschnitt mit all seinen Höhen und Tiefen. Wenngleich sich viele das Ende ersehnt haben, werde ich doch etwas schwermütig an diese wundervolle Zeit zurückdenken. Eine Zeit voller Reichtum. Geprägt von Erfahrung, Wissen und Freude über eine Wissenschaft die es sich seit ihrem Bestehen zur Aufgabe gemacht hat, anderen zu helfen.

Mein größter Dank gilt meiner ganzen Familie, meiner Freundin Eva und meinen Freunden die mich zum Teil schon mein ganzes Leben lang begleiten, in jeder Situation unterstützt und beigestanden haben. Vor allem möchte aber meine Mutter Andrea erwähnen. Ohne sie wäre ich nicht da wo ich jetzt bin.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Betreuern Dirk von Lewinski und Peter Zechner für ihre unendliche Geduld und tatkräftige Unterstützung bei jeder Phase dieser Arbeit und den damit verbundenen Studien bedanken. Auch ohne Klemens Ablasser, welcher für die statistische Auswertung der Daten verantwortlich war, wäre dies alles nicht möglich gewesen.

Bei allen weiteren Organisationen wie dem Universitätsklinikum Graz, dem LKH Graz-West, der Medizinischen Universität Graz, dem Land Steiermark und der Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik möchte ich mich im Besonderen bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung. Es ist aus einer bereits großen Anzahl von Studien bekannt, dass feste Luftschadstoffe wie Feinstaub aber auch gasförmige Schadstoffe einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben. Zusätzlich sind meteorologische Veränderungen wie Temperatur oder Niederschlag mit einer Häufung von kardiologischen Diagnosen im Sinne des akuten Koronarsyndroms beschrieben worden. Die durch Schneefall bedingte körperliche Arbeit des Schippens könnte außerdem eine weitere Rolle spielen. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden zwei Studien durchgeführt welche die eventuellen Zusammenhänge untersucht und analysiert haben. Ein positives Ergebnis könnte Erleichterung bei zukünftiger Prognosestellung und Personalplanung mit sich bringen.

Material und Methoden. In beiden retrospektiven Analysen wurde mit denselben Patientendaten gerechnet. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten welche sich im Zeitraum von 2007 bis 2015 im Universitätsklinikum Graz oder dem LKH Graz Süd-West Standort West einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen haben. Einschlussdiagnosen waren ACS, MI, STEMI und NSTEMI. Es wurden die Inzidenzen an Tagen unter bestimmten Grenzwerten mit den Inzidenzen an Tagen über diesen Grenzwerten verglichen. Die Konzentrationen der einzelnen Luftschadstoffe wurden an verschiedenen Messstationen in Graz aufgezeichnet. Die Wetterdaten stammen von einer einzigen Messstation im Gebiet der Universität Graz.

Ergebnisse. Im gesamten Zeitraum hatten 18075 Patientinnen und Patienten eine Herzkatheteruntersuchung. 88,6% davon bekamen die Diagnose MI. Männer waren in allen Subgruppen häufiger betroffen. Sowohl für PM_{10} als auch für erhöhte $PM_{2,5}$ -Konzentrationen konnte eine signifikant höhere Inzidenz für ACS und MI gezeigt werden ($p < 0,001$, $p = 0,001$). Auch die gasförmigen Schadstoffe SO_2 ($p = 0,001$; $p = 0,015$), CO ($p < 0,001$; $p = 0,001$), NO ($p = 0,001$; $p = 0,004$) und NO_2 ($p = 0,001$; $p = 0,001$) zeigten mit ACS und MI eine positive Korrelation. Zusätzlich konnte eine negative Korrelation zwischen PM_{10} oder $PM_{2,5}$ und O_3 gezeigt werden. Die Wetteranalysen zeigten bis auf eine Häufung von ACS bei Niederschlag $> 100ml$ ($p = 0,047$) und ein höheres ACS-Risiko bei

Temperaturschwankungen $>2xSD$ über dem Mittelwert keine signifikanten Zusammenhänge.

Diskussion. Zusammenfassend hat die Analyse bezüglich der Luftschadstoffe eine Vielzahl signifikanter Ergebnisse erbracht, während Wetteranalysen nur sehr geringe Assoziationen von Wetter und akuten Koronarsyndromen aufzeigten. Es zeigt sich, dass alle berechneten Luftschadstoffe aber vor allem PM_{10} und $PM_{2,5}$ eine signifikante Steigerung der ACS, MI und teilweise auch STEMI-Inzidenzen bewirkt. Mögliche Mechanismen sind dabei Auswirkungen auf das Blutgerinnungssystem, auf den Gefäßtonus oder die Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Im Rahmen jeder dieser Veränderungen kann es zu einem erhöhten Stress und damit verbunden zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Plaqueruptur oder Bildung eines Thrombus kommen.

Abstract

Introduction. Many studies have shown that particulate matter (PM₁₀ and PM_{2,5}) and gaseous air pollution have positive effects on the incidences of cardiovascular diseases. Furthermore, meteorological changes like snowfall or decrease of ambient temperature are associated with ACS, MI or IHD. Especially the combination of cold temperatures and snow-shovelling. This thesis deals with the question if there is a significant correlation between increased air pollution or weather effects and the increased number of incidences. Therefore we made two studies for each topic.

Methods. Analysis of the incidence of MI between 2007-2015 in the south of Styria around the capital of Graz was performed. The health data included all patients with ACS, MI, STEMI, NSTEMI and UAP. We compared the daily incidences of these subgroups on days with average pollutant levels below the upper thresholds with incidences on days above the upper thresholds. The environmental and the meteorological data was measured by stations set in Graz.

Results. 18075 patients have been included to the analysis. 88,6% of them were associated with the diagnosis MI. The part of men was more than a half. There was a significant increase of the incidences of ACS and MI in all air pollutants. Especially particulate matter showed the highest correlation ($p < 0,001$ for PM₁₀ and $p = 0,001$ for PM_{2,5}). The gaseous pollutants SO₂ ($p = 0,001$; $p = 0,015$), CO ($p < 0,001$; $p = 0,001$), NO ($p = 0,001$; $p = 0,004$) and NO₂ ($p = 0,001$; $p = 0,001$) also showed a significant increase of incidence. In addition, it was possible to show a negative correlation between O₃ and both PM concentrations. As far as the analysis of the weather is concerned there was just a significant increase of the number of ACS on days with rainfall more than 100ml ($p = 0,047$) and on days with variation of temperature more than 2xSD over mean value.

Discussion. In summary there were much more significant results in analysis of air pollution and particulate matter than in the statistics concerning the weather. An increase of concentration of every part of air pollutants, but especially PM₁₀ and PM_{2,5}, showed a significant increase of the Number of ACS, MI and in a few cases of STEMI. There are some mechanisms which can explain the pathophysiological effects. It is possible that particulate matter and other air pollutants have an

influence on the blood coagulability, the vasomotor tone and can induce an inflammatory response. Thus, there is a higher chance of plaque rupture and thrombus formation.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	iii
Danksagungen.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
Glossar und Abkürzungen.....	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xv
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition des akuten Myokardinfarktes	1
1.1.1 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)	2
1.1.2 Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)	2
1.1.3 Instabile Angina Pectoris	2
1.1.4 Diagnosekriterien.....	2
1.1.5 Epidemiologie der KHK und des ACS.....	3
1.1.6 Die traditionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	5
1.2 Luftschadstoffe als externe Triggerfaktoren	7
1.2.1 Feinstaub.....	7
1.2.2 Schwefeldioxid	8
1.2.3 Stickoxide	8
1.2.4 Kohlenmonoxid.....	9
1.2.5 Ozon.....	10
1.2.6 Pathophysiologische Mechanismen – Zusammenfassung.....	11
1.3 Meteorologische Einflüsse auf die Myokardinfarktinzidenz.....	12
1.3.1 Vasospasmen als Folge des Temperaturabfalles	12
1.3.2 Veränderung der Blutgerinnung auf Kältereiz	13
1.3.3 Veränderungen des Luftdrucks	14
1.4 Körperliche Belastung als Triggerfaktor	14
1.5 Fragestellungen.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Patientendaten.....	17

2.2	Umweltdaten	18
2.3	Meteorologische Daten	19
2.4	Statistik	19
2.4.1	Umweltstudie	19
2.4.2	Wetterstudie	20
3	Ergebnis	21
3.1	Umweltstudie	21
3.1.1	Feinstaub PM ₁₀ und PM _{2,5}	21
3.1.2	Schwefeldioxid	23
3.1.3	Ozon	24
3.1.4	Stickoxide	25
3.1.5	Kohlenstoffmonoxid	29
3.2	Wetterstudie	31
3.2.1	Schneefall	31
3.2.2	Niederschlag	32
3.2.3	Temperaturveränderungen	35
4	Diskussion	38
	Limitationen	41
5	Literaturverzeichnis	42

Glossar und Abkürzungen

ACS	Acute coronary syndrom
CABG	Coronary artery bypass graft
CO	Kohlenmonoxid
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HDL	High density lipoprotein
hPA	Hectopascal
IAP	instabile Angina Pectoris
IHD	Ischemic heart disease
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
MI	Myokardinfarkt
Mio.	Millionen
ml/m ²	Milliliter pro Quadratmeter
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
NSTEMI	non ST-elevation myocardial infarction
O ₃	Ozon

PCI	Percutaneous coronary intervention
PM ₁₀	Particular matter 2,5 - 10 Mikrometer
PM _{2,5}	Particular matter 0,1 - 2,5 Mikrometer
SO ₂	Schwefeldioxid
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
UAP	unstable angina pectoris
WHO	World Health Organization
µg/m ³	Mikrogramm pro Kubikmeter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Prävalenz für Ischämische Herzerkrankung in Ländern der EU 2015; pro 100.000, aufgeteilt nach Geschlecht (Männlich-Blau, Weiblich-Rot) adaptiert nach Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiov	4
Abbildung 2:Inzidenz für MI nach Geschlecht, Alter und Rasse adaptiert nach Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e	5
Abbildung 3: Positionen der Messstationen in Graz (x:Graz-Nord, Ost, West, Süd; + v.l.n.r.:Graz-Don Bosco, Graz-Mitte), © GIS-Steiermark, 2017, http://www.gis.steiermark.at	19
Abbildung 4: Mittlere PM10 und PM2,5 von 2007-2015	22
Abbildung 5: Statistische Auswertung bei PM10-Werten > 50 µg/m ³	23
Abbildung 6: Schwefeldioxid-Konzentrationen von 2007-2015	24
Abbildung 7: Monatsdurchschnitt der Ozon-Konzentration von 2007-2015.....	24
Abbildung 8: Statistische Auswertung bei Ozon-Konzentrationen >60 µg/m ³	25
Abbildung 9: Monatsdurchschnitte der NO-Konzentrationen von 2007 bis 2015 .	26
Abbildung 10: Monatsdurchschnitte der NO ₂ -Konzentrationen von 2007-2015.....	26
Abbildung 11: Vergleich der durchschnittlichen NO ₂ -Konzentraionen vor und nach Veröffentlichung der Guideline	27
Abbildung 12: Statistische Auswertung bei NO-Konzentrationen 2xSD über dem Mittelwert.....	28
Abbildung 13: Statistische Auswertung bei NO ₂ -Konzentrationen über 30 µg/m ³	29
Abbildung 14: Monatsdurchschnitte der CO-Konzentrationen aufgeteilt nach Messstationen (2011-2015).....	30
Abbildung 15: Statistische Auswertung bei CO-Konzentrationen 2xSD über dem Mittelwert.....	30
Abbildung 16: Absolute Zahl der Tage mit Schneefall von 2007-2015.....	31
Abbildung 17: Absolute Zahl der Tage mit Niederschlag von 2007-2015.....	33
Abbildung 18: Mittlere Niederschlagsmenge an Tagen mit Niederschlag	33
Abbildung 19: Niederschlagssumme pro Jahr von 2007-2015	34

Abbildung 20: Statistische Auswertung von Tagen mit Niederschlag >100ml	35
Abbildung 21: Mittlere minimale und maximale Temperaturen von 2007-2015	36
Abbildung 22: Statistische Auswertung von Temperaturschwankungen 2xSD über dem Mittelwert	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messstationen für Luftschadstoffe in Graz.....	18
Tabelle 2: Verteilung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten	21

1 Einleitung

1.1 Definition des akuten Myokardinfarktes

Der Myokardinfarkt bezeichnet eine biochemisch verifizierte Myokardnekrose im Zusammenspiel mit den klinischen, elektrokardiographischen oder Zeichen in der Bildgebung für eine akute Minderversorgung des Myokards. Grundlage dabei ist die Veränderung der herzspezifischen Biomarker; zusätzlich das Vorkommen von Symptomen einer Myokardischämie, eine Veränderung im EKG (neu aufgetretener Linksschenkelblock, ST-Strecken Veränderung, ein pathologisches Q), eine im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens verifizierte Störung des Herzmuskels, der eindeutige Beweis eines vorherrschenden Thrombus im Zuge einer Koronarangiografie oder Obduktion (1).

Den aktuellen ESC-Guidelines zufolge gibt es je nach Ursache 5 Typen davon 2 große Haupttypen des Myokardinfarktes. Der Typ 1 MI ist gekennzeichnet durch eine Ruptur eines atherosklerotischen Plaques oder andere Vorgänge welche zum thrombotischen Verschluss ein oder mehrerer Koronargefäße führen. Der Großteil der Patientinnen und Patienten weist bereits im Vorhinein eine atherosklerotische Veränderungen der Gefäße insbesondere der Koronargefäße im Sinne einer koronaren Herzerkrankung auf. Jedoch gibt es vereinzelte Fälle in denen im Rahmen einer Koronarangiographie komplett freie Gefäße detektiert werden. Zum Typ 2 zählt man Myokardnekrosen welche nicht durch instabile Plaques oder thrombotische Verschlüsse verursacht sind. Dazu können Vasospasmen, eine endotheliale Dysfunktion der Koronararterien, Tachyarrhythmien, Bradyarrhythmien, respiratorische Funktionsstörungen eine starke arterielle Hypertonie oder andere Zustände welche letztendlich in einem für das Myokard unzureichenden Sauerstoffangebot resultieren gezählt werden. Beim Typ 3 kommt es im Rahmen eines Myokardinfarktes zum Tod, dabei wurden aber keine Biomarker detektiert. Die Typen 4 und 5 sind Infarkte infolge von Interventionen wie PCI und CABG. Die Definitionen verschiedener Formen der koronaren Herzerkrankung können sehr variabel sein. Als akutes Koronarsyndrom bezeichnet man lebensbedrohliche Zustände der KHK. Hierzu zählt man die IAP, den akuten Myokardinfarkt sowie den plötzlichen Herztod. In letzter Zeit wurde

immer öfters die anhand des EKG und des Biomarkernachweises festgestellte Unterscheidung zwischen STEMI, NSTEMI und IAP verwendet (2, 3).

1.1.1 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)

Von einem STEMI spricht man, wenn es bei vorhandener Ischämie-Symptomatik, hier sei vor allem der akute Brustschmerz zu erwähnen, zusätzlich zu einer EKG-Veränderung im Sinne einer Hebung des ST-Segmentes kommt. Die Inzidenz eines STEMI liegt bei 66 pro 100.000 und ist in den letzten Jahren stark gesunken. Trotz der gut entwickelten Therapien beträgt die Mortalität immer noch 12% innerhalb der ersten 6 Monate. Eine frühestmögliche Reperfusion verschlossener Gefäßabschnitte durch Fibrinolyse oder PCI hat höchste Priorität (4).

1.1.2 Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)

Akut einsetzende Ischämie-Symptomatik ohne persistierende Hebungen des ST-Segments im EKG aber mit positivem Biomarkernachweis werden als NSTEMI bezeichnet. Die klinischen Zeichen sind hierbei jedoch sehr vielfältig und können von Symptomfreiheit über hämodynamischer oder elektrischer Entgleisung bis zum Herzstillstand reichen(2).

1.1.3 Instabile Angina Pectoris

Die IAP verhält sich ähnlich zum NSTEMI. Es kommt in Ruhe oder bereits bei geringer Belastung zu einer Ischämiesymptomatik. Im Vergleich zum NSTEMI kommt es dabei aber zu keiner Erhöhung von Biomarkern. Außerdem sei zu erwähnen, dass seit Einführung der laborchemischen Untersuchung von Hs-Troponin, viele vermeintliche IAP-Diagnosen als MI gewertet wurden. Verglichen zum NSTEMI ist die Mortalität der IAP geringer, dafür sind interventionelle Therapien und Thrombozytenaggregationshemmer weniger effektiv (2, 5).

1.1.4 Diagnosekriterien

Einen Hauptbestandteil der klinischen Diagnose beim akuten Koronarsyndrom und dem Myokardinfarkt bildet immer noch das klinische Zustandsbild der Patientinnen und Patienten. In den meisten Fällen kommt es zu einem lang anhaltenden starken retrosternalen Brustschmerz und Schmerzausstrahlung in die typischen Regionen. Zusätzlich können Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Schweißausbruch und psychische Symptome wie Todesangst auftreten.

Als häufigste diagnostische Mittel stehen die Durchführung eines EKG sowie die laborchemische Untersuchung des Blutes auf vorhandene Biomarker im Mittelpunkt. In 60% der Myokardinfarkte zeigt das EKG darauf hinweisende Veränderungen an. Bei der Untersuchung auf Biomarker wird vor allem auf Hs-Troponin (high-sensitivity cardiac troponin) geachtet. Diese speziellen Marker werden beim Zerfall von Kardiomyozyten ins Blut freigesetzt. Die Troponinbestimmung besitzt in der Diagnose des akuten Myokardinfarktes die größte Aussagekraft. (2, 3).

1.1.5 Epidemiologie der KHK und des ACS.

Kardiovaskuläre Erkrankungen unter anderem alle Varianten der KHK sind in der weltweiten Todesstatistik immer noch an erster Stelle. Dabei ist die Atherosklerose als Grunderkrankung zu erwähnen. Sie bildet in den meisten Fällen die Basis für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. In Europa sind 45% aller Tode durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt. 1,8 Mio. von den ca. 4 Mio. sind dabei auf eine KHK zurückzuführen. 2015 wurden bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen europaweit 11,3 Mio. Neuerkrankungen gezählt. Mehr als die Hälfte davon beziehen sich auf eine KHK. Trendanalysen zeigen, dass sich diese Rate weiterhin erhöhen wird. Außerdem waren im gleichen Jahr 13,2 Mio. Menschen an einer ischämischen Herzerkrankung erkrankt (6).

Im Vergleich zu Europa zeigte sich in Amerika eine MI-Prävalenz von durchschnittlich 3%. Die Prävalenz der KHK liegt bei 6,3%. In allen Fällen sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Hinsichtlich der Neuerkrankungen erleidet alle 40 Sekunden ein Amerikaner einen MI. Im Jahr 2017 sollen somit 695.000 Neuerkrankungen auftreten. Die Inzidenz für einen MI mit klinischen Symptomen liegt bei 4,68 pro 1000. Unter der schwarzen Bevölkerung ist die Neuerkrankungsrate deutlich höher, nahezu um das doppelte (7).

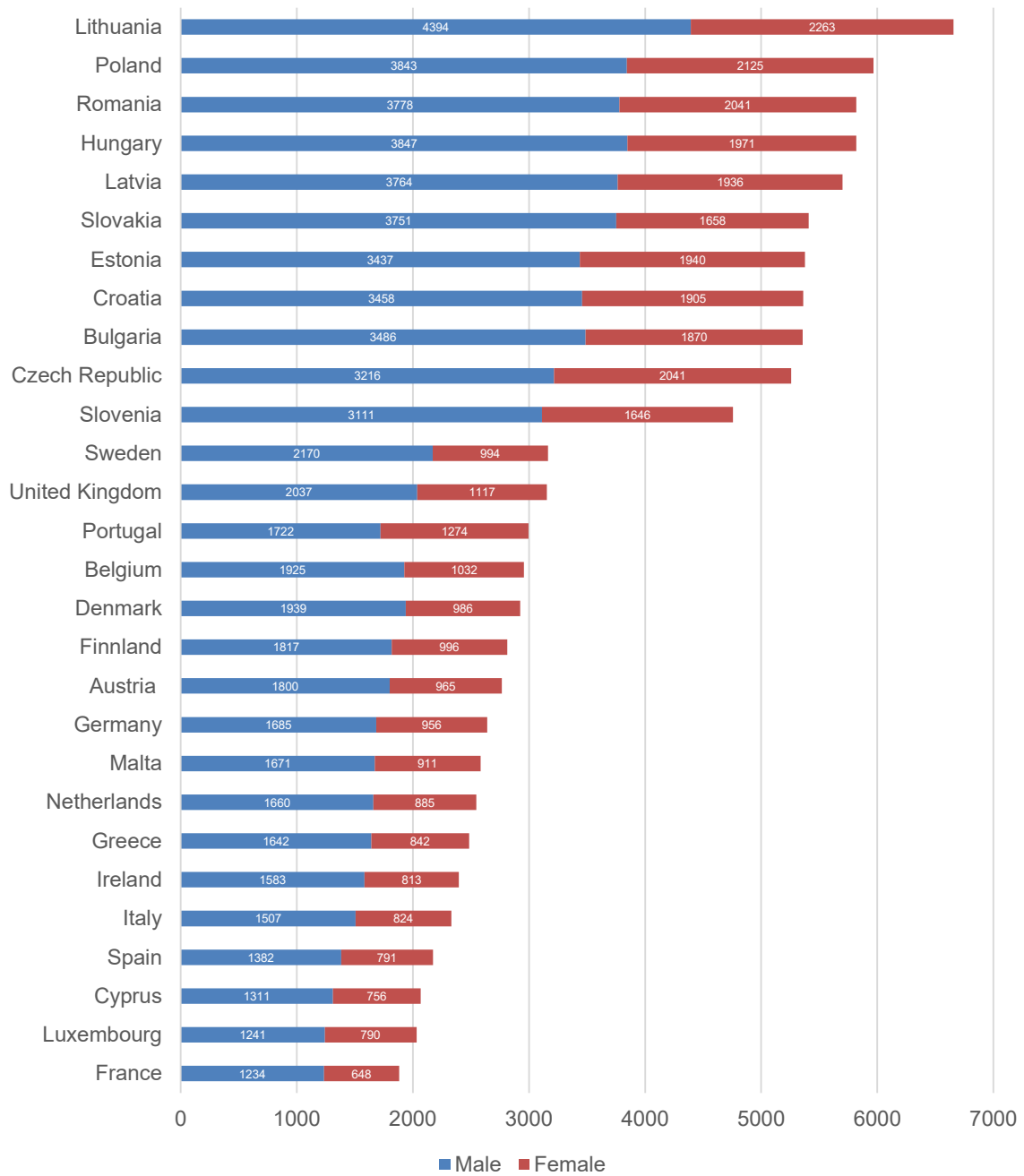


Abbildung 1: Prävalenz für Ischämische Herzerkrankung in Ländern der EU 2015; pro 100.000, aufgeteilt nach Geschlecht (Männlich-Blau, Weiblich-Rot) adaptiert nach Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardio*

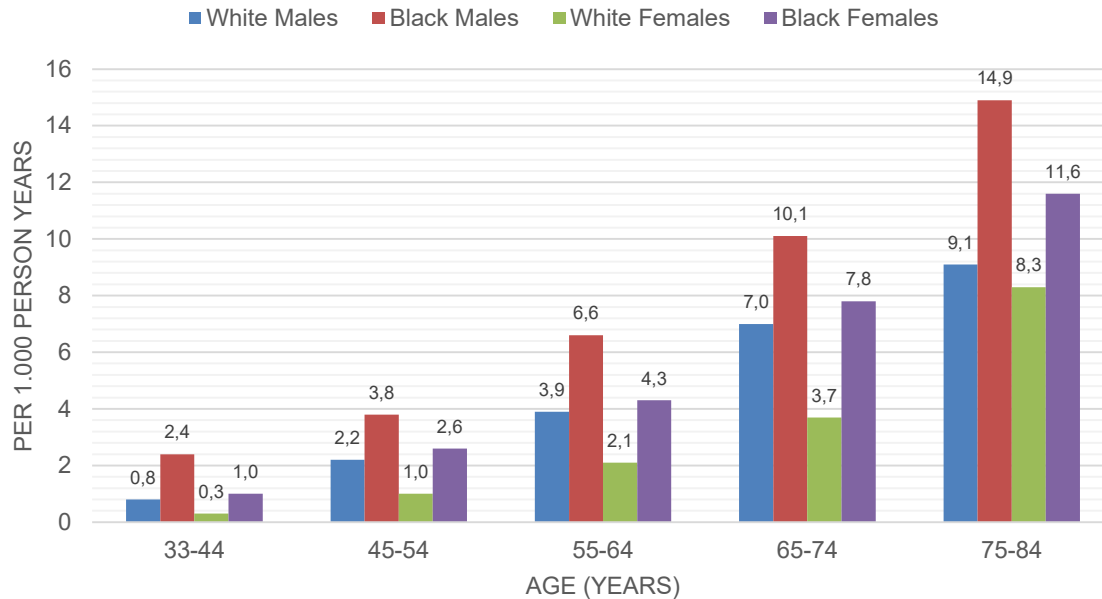


Abbildung 2: Inzidenz für MI nach Geschlecht, Alter und Rasse adaptiert nach Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e

1.1.6 Die traditionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Es ist bekannt, dass es eine hohe Zahl an bewiesenen Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des damit verbundenen erhöhten Risikos eines Myokardinfarktes gibt. Ein sehr starker und wohl bekannter Faktor ist das sowohl aktive als auch passive Rauchen. Es bewirkt durch verschiedene Mechanismen die Entstehung von endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose und schädigt Struktur und verändert die vasomotorische Funktion der Gefäße. Patienten welche damit aufhören zeigen eine zu 38% niedrigere Mortalität nach stattgehabten MI. Es wurde zusätzlich nachgewiesen, dass ein Aufhören die größte und signifikanteste Risikoreduktion unter allen Risikofaktoren mit sich bringt. Eine Person die ihr gesamtes Leben lang raucht, hat eine Wahrscheinlichkeit von 50% auch an dessen Folgen zu sterben. Die Hälfte dieser Todesfälle ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (8-11).

Fehlende körperliche Aktivität bildet einen weiteren sehr wichtigen Risikofaktor. Im Umkehrschluss kann gesagt werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität das kardiovaskuläre Risiko um eine erhebliche Anzahl an Prozentpunkten reduziert. Körperliche Aktivität im Sinne von Sport oder Arbeit kann die allgemeine Mortalität um 20-30% senken. Eine regelmäßige Durchführung ist dabei

unerlässlich. Empfohlen werden dabei 30 Minuten Aktivität pro Tag, 5 Tage pro Woche. Die Folgen sind positive Effekte auf eine arterielle Hypertension oder auf erhöhte Blutfette. Zu hohes Körpergewicht und eine falsche Ernährung können sich sehr stark negativ auf das Risikoprofil auswirken. Eine über den Normalbedarf angesetzte Ernährung erhöht Blutfette und birgt das Risiko an DM zu erkranken (11).

Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor sind die Blutfette Cholesterin, insbesondere das LDL. Über den Normalwert liegende Werte für Gesamtcholesterin und LDL bzw. zu niedrige Werte für HDL steigern die Wahrscheinlichkeit für die Bildung einer Atherosklerose (12, 13).

Diabetes Mellitus Typ 2 und 1 ist aufgrund seiner gefäßschädigenden und metabolischen Folgen ebenfalls ein relevanter Risikofaktor. Im Vordergrund bei dieser Erkrankung welche zusätzlich starke Einflüsse auf die Mikrozirkulation hat, ist eine suffiziente Kontrolle der Blutglukose die wichtigste Maßnahme (14, 15).

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor. Ein über längere Zeit zu hoher Blutdruck erhöht das Risiko sowohl für kardiovaskuläre als auch für cerebrovaskuläre und andere Erkrankungen. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des arteriellen Blutdrucks und dem kardiovaskulären Risiko (16).

Nicht zu vergessen sind psychologische Faktoren wie Depression und Stress. Alle oben genannten Risikofaktoren dürfen nicht als einzelne Faktoren gesehen werden. Sie treten meist in Kombination auf und begünstigen größtenteils einander. So kann zum Beispiel übermäßige Ernährung Blutfette erhöhen und in einem DM enden. Aufgrund dieser komplexen Verbindung untereinander ist eine professionell unterstützte Prävention unerlässlich. Neben der primären Modifikation des Lebensstils muss eine starke Hypertonie sowie eine fortgeschrittener DM gut medikamentös behandelt und eingestellt werden. Raucher sollten bereits frühzeitig spezielle Raucherentwöhnungsprogramme in Anspruch nehmen (11).

1.2 Luftschadstoffe als externe Triggerfaktoren

Im folgenden Kapitel werden feste und gasförmige Luftschadstoffe als potentielle Triggerfaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie ACS und MI behandelt. Zu erwähnen sei dabei, dass in den meisten Studien alle Faktoren gemeinsam betrachtet werden und selten nur Bezug auf einen einzelnen Stoff nehmen.

1.2.1 Feinstaub

Bei Feinstaub handelt es sich laut WHO-Guidelines um Partikel in der Luft welche sich in 3 Kategorien einteilen lassen. PM_{10} bezeichnet Partikel zwischen 10 und 2,5 Mikrometer Durchmesser. Partikel mit kleiner gleich 2,5 Mikrometer Durchmesser werden als $PM_{2,5}$ beschrieben. Die dritte Fraktion wird durch ultrafeine Partikel kleiner als 0,1 Mikrometer gebildet. Während der Durchmesser von PM_{10} noch zu groß ist, kann $PM_{2,5}$ in die Alveolen und kleinsten Teile des Respirationstraktes eindringen. Die Herkunft der Partikel kann hauptsächlich durch jegliche Art der Verbrennung erklärt werden. Darunter fallen die industrielle Verbrennung von fossilen Brennstoffen, Verbrennung von Biomasse (Waldbrände, Rodungen) aber auch Verbrennungsmotoren. Die Konzentrationen in Industriestädten und Entwicklungsländern sind dementsprechend höher als in ländlicheren Gebieten. Auch die geografische Situation hat Auswirkungen auf die Konzentration, so können Städte die in einem Becken liegen durch eine fehlende Luftzirkulation höhere Werte aufweisen. Die Guidelines der WHO schreiben einen jährlichen Durchschnittswert von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für PM_{10} und $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für $PM_{2,5}$ vor. Die Einhaltung dieser Guidelines sollte die kardiopulmonale Mortalität sowie die Mortalität für Krebs senken (17).

Mehrere Studien zeigen, dass erhöhte Schadstoffwerte in der Umgebungsluft in einem direkten Verhältnis zur allgemeinen respiratorischen und kardiovaskulären Mortalität stehen. Neben den besser verstehbaren respiratorischen Ereignissen werden auch kardiovaskuläre Erkrankungen damit assoziiert. Es existieren verschiedene Hypothesen zu den möglichen pathophysiologischen Vorgängen. Eine Ablagerung von Partikeln in den Alveolen könnte zu einer erhöhten Zytokinproduktion von Epithelzellen oder Makrophagen und somit zu einer Rekrutierung von Entzündungszellen führen (18, 19). Ferner wurde bei randomisierten Untersuchungen von gesunden Erwachsenen ein positiver Zusammenhang zwischen einer erhöhten Plasmaviskosität und der stärkeren

Feinstaubbelastung gefunden (20). Auch die CRP-Konzentration im Blut war angestiegen (21). Ferner wird eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität als Folge der erhöhten Feinstaublast beschrieben (22).

In Bezug auf den akuten Myokardinfarkt kann zusammenfassend gesagt werden, dass vor allem der dadurch erhöhte endotheliale Stress in einer Ruptur von atherosklerotischen Plaques resultieren kann (23).

1.2.2 Schwefeldioxid

Bei Schwefeldioxid handelt es sich um ein nicht sichtbares toxisches Gas und trägt neben Feinstaub einen sehr großen Teil zur Luftverschmutzung bei. Vor allem in urbanen Regionen mit einem hohen Verbrauch an schwefelhaltigen fossilen Brennstoffen in Kraftwerken, Autos oder Heizungen sind erhöhte Werte zu messen. In den letzten Jahren sind die Konzentrationen in den großen europäischen Städten jedoch gesunken. Der Jahresdurchschnitt liegt dabei unter $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, der Tagesdurchschnitt unter $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die WHO empfiehlt einen maximalen Tagesdurchschnitt von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (17).

Cendon et al. konnten in einer 2006 geführten Studie über Luftschadstoffe und deren Verbindung zur MI-Inzidenz eine signifikante Erhöhung der Inzidenz bei erhöhten SO_2 -Werten aufzeigen. SO_2 konnte im Vergleich zu anderen Stoffklasse die stärkste Signifikanz aufweisen. Auch Poloniecki et al. konnten bereits 1997 zeigen das erhöhte SO_2 -Werte nicht nur mit der Häufigkeit für MI sondern auch mit vielen anderen kardiovaskulären Erkrankungen positiv zusammenhängen (24, 25).

Eine Studie aus Brasilien konnte zwar nachweisen, dass hohe SO_2 -Konzentrationen in einer höheren Mortalität für MI resultieren, jedoch könnte die Ursache auch bei Konzentrationsänderungen anderer Luftschadstoffe zu finden sein. Diese Luftschadstoffe werden zusammen mit SO_2 bei der Verbrennung, zum Beispiel in Verbrennungsmotoren, freigesetzt. Es gibt Hinweise, dass Effekte von SO_2 auf den Respirationstrakt aber nicht auf das kardiovaskuläre System einwirken (26).

1.2.3 Stickoxide

Als Stickoxide bezeichnet man eine große Gruppe von Verbindungen zwischen Stickstoff und Sauerstoff. Die darunter wohl bedeutendsten Verbindungen sind

Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO₂). Stickstoffdioxid ist ein braunes, sehr aggressiv riechendes Gas und hat sehr starke gesundheitsgefährdende Auswirkungen. Die Entstehung von Stickoxiden wie Stickstoffmonoxid ist neben der naturbedingten Bildung durch vulkanische und bakterielle Aktivität hauptsächlich auf Verbrennungen in Kraftwerken, Heizungen aber auch auf Verbrennungsmotoren in Autos und Schiffen zurückzuführen. Aus Stickstoffmonoxid entwickelt sich durch Oxidation Stickstoffdioxid. Hierbei gilt vor allem das aus 3 Sauerstoffatomen bestehende Ozon als Hauptinitiator. Weltweit liegen die mittleren Konzentrationen zwischen 20 und 90 µg/m³ und variieren je nach Tageszeit und meteorologischer Situation. Hinsichtlich der Tageszeit sind die Hauptverkehrszeiten zu erwähnen. Neben Hauptverkehrsrouten wurden zu diesen Zeiten Werte über 940 µg/m³ gemessen. In Einzelfällen waren sogar Konzentrationen bis 2716 µg/m³ nachweisbar (17).

Neben den Effekten auf das respiratorische System konnten Linn. et al., welche die Hospitalisierungen in Bezug auf Luftverschmutzung im Großraum Los Angeles untersuchten, zeigen, dass NO₂ unter weiteren Luftschadstoffen wie CO oder PM10 die stärkste Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen hat. Die Altersgruppen von 65-74 und 75+ zeigten für beide Geschlechter einen signifikanten Zusammenhang (27).

Auch eine weitere Studie konnte eine signifikante Erhöhung des Risikos an kardiovaskulären Erkrankungen zeigen. Eine im Raum Australien und Neuseeland durchgeführte Studie konnte eine positive Korrelation zwischen NO₂-Werten und Aufnahmezahlen aufgrund von Herzerkrankungen bei Menschen über 65 Jahre nachweisen. (28)

Ruidavets et al. kamen 2005 jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis. Es konnte kein signifikantes Ergebnis für eine Häufung an MI bei höheren NO₂-Werten erzielt werden (29).

1.2.4 Kohlenmonoxid

Kohlenmonoxid ist ein geruchloses, unsichtbares und sehr giftiges Gas. Es entsteht nach unvollständiger Verbrennung in Reaktion mit Sauerstoff. Die Toxizität dieses Gases besteht darin, dass es eine viel höhere Affinität zum Eisenion des Hämoglobins hat und sich somit viel leichter und eher daran bindet.

Dadurch werden Bindungsstellen für den lebenswichtigen Sauerstoff belegt. 0,5% CO-Anteil in der Atemluft kann die Transportfähigkeit des Blutes für Sauerstoff so stark beeinträchtigen, dass es zum Tod kommt (30).

Ähnlich den bereits genannten Luftschadstoffen zeigt die Studienlage auch beim Kohlenmonoxid eine eindeutig positive Korrelation zwischen einer Erhöhung der Kohlenmonoxid-Konzentration und der Inzidenz für ACS und MI.

Lanki et al. konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Hospitalisierungsanzahl für MI feststellen. In wärmeren Jahreszeiten soll die Assoziation stärker sein als in kalten. Zusätzlich sollen Patientinnen und Patienten über 75 Jahren stärker betroffen sein. Als pathophysiologischen Mechanismus wird eine Myokardischämie in Betracht gezogen, welche durch eine verminderte Sauerstoffbindung im Blut hervorgerufen wird. (31).

Mann et al. zufolge soll eine Erhöhung der CO-Konzentration positiv mit höheren Hospitalisierungsraten aufgrund von ischämischer Herzerkrankung und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen korrelieren. Als möglicher Mechanismus könnte wiederum die Entstehung inflammatorischer Prozesse der Alveolen und die damit verbundene Freisetzung von Entzündungsmediatoren und veränderte Koagulabilität des Blutes ein Grund sein. Peters et al. spekulieren, dass Luftschadstoffe die autonome Funktion des Myokards verändern. Häufig wird eine Veränderung der Herzfrequenz und Variabilität in Zusammenhang mit CO beschrieben. (32-34).

1.2.5 Ozon

Ozon ist eine chemische Verbindung welche sich aus 3 Sauerstoffatomen zusammensetzt. Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Verbindungen wird Ozon nicht von primären Quellen ausgestoßen. Vielmehr entsteht es als Folge mehrerer komplizierter chemischer Reaktionen. So kann aus NO_2 durch Absorption von Licht ein Sauerstoffatom abgespalten werden, welches sich mit eine O_2 Molekül zu O_3 verbindet. Außerdem haben die sich in den letzten Jahren enorm erhöhten Konzentrationen an Methan durch Viehzucht und Reisfelder die Ozonwerte über den Meeren und angrenzenden Ländern von durchschnittlich $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf bis zu $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gehoben. Die höchsten Konzentrationen befinden sich in Vorstädten und

in höheren Lagen. Eingeatmetes Ozon kann viele gesundheitsschädigende Wirkungen entfalten. Darunter befinden sich auch Veränderungen des kardiovaskulären Risikoprofils (17, 35)

Eine erhöhte Ozon-Konzentration soll sich signifikant auf die Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen auswirken. Es besteht ein positiver Zusammenhang mit dem Auftreten eines MI. Eine weitere groß angelegte Studie in USA berichtete eine um 0,41% höhere Mortalität bei einem Anstieg der O₃-Konzentration um 20 µg/m³. Außerdem wurde auch in vielen anderen Städten wie London, Barcelona, Hongkong, Montreal gezeigt, dass erhöhte O₃-Konzentrationen die Mortalität für MI erhöhen. Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus könnte Brook et al. zufolge eine Veränderung des arteriellen Tonus im Sinne einer Vasokonstriktion bei Kontakt mit Luftschadstoffen wie Ozon sein (29, 36).

Delaunois et al. konnten 1998 experimentell im Tierversuch nachweisen, dass ein direkter Kontakt mit O₃ in einer Vasokonstriktion der Pulmonalarterien resultiert. Systemische Gefäße wurden hierbei nicht untersucht aber sie könnten dem gleichen Mechanismus folgen und so ein akutes kardiovaskuläres Ereignis triggern (37).

1.2.6 Pathophysiologische Mechanismen – Zusammenfassung

Mehrere pathophysiologische Mechanismen liegen der durchgeführten Analyse zu Grunde:

Erstens die Aktivierung inflammatorischer Prozesse aufgrund der eingeatmeten und aufgenommenen Schadstoffe. Es wurde gezeigt, dass es zu einer Erhöhung von Entzündungsparametern wie dem C-reaktiven Protein kommt und damit auf eine systemischen Reaktion hinweist (38). In anderen Studien konnte jedoch keine derartige Veränderungen nachgewiesen werden (39, 40).

Eine zweite Annahme beschreibt, dass bestimmte Luftschadstoffe die Funktion des Myokards in Sinne einer Erhöhung der Herzfrequenz und einer Verringerung der Herzratenvariabilität negativ verändern. Dieser erhöhte Stress kann ein Triggerfaktor für kardiovaskuläre Ereignisse sein (22).

Veränderungen der Bluteigenschaften wie eine Erhöhung der Blutviskosität und eine Erhöhung von Faktoren welche die Bildung eines Thrombus begünstigen bilden die dritte pathophysiologische Säule (20). Außerdem konnten Ghio et al. eine Steigerung des Plasmafibrinogens nach Exposition nachweisen (41). Ein 2008 veröffentlichter Artikel beschreibt, dass die Inhalation von Abgasen nach der Verbrennung von Diesel bei gesunden Männern die Aktivität von Thrombozyten und Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Thromben steigert. (42).

Suwa et al. haben darüber hinaus gezeigt, dass eine längerfristige Exposition von Luftschadstoffen das Risiko der Bildung von Atherosklerose und daneben auch die Instabilität und Vulnerabilität von bereits vorhandenen atherosklerotischen Plaques steigert (43).

1.3 Meteorologische Einflüsse auf die Myokardinfarktinzidenz

Mehreren Studien zufolge sollen Wetterveränderungen, vor allem Änderungen der Temperatur, des Luftdrucks und des Niederschlags Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil haben. Hinsichtlich der Temperatur, soll es an kalten Tagen und insbesondere an Tagen mit Schneefall zu einer erhöhten Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen kommen (44). Eine große Rolle sollen dabei Effekte wie Vasospasmen als Folge der kalten Temperaturen bzw. schneller Temperaturabfälle sein. Außerdem wurden Veränderungen der Blutgerinnung und Bluteigenschaften festgestellt. Vorangestellt sei zu erwähnen, dass Patientinnen oder Patienten mit bereits bestehenden Risikofaktoren ein noch höheres Risiko haben. Zusätzlich bildet körperliche Anstrengung wie das gehen durch Schnee oder eine Schneebeseitigung mittels einer Schaufel einen weiteren Stressfaktor, welcher in Kombination mit den zuvor erwähnten physiologischen Veränderungen in einem ACS resultieren kann (45, 46).

1.3.1 Vasospasmen als Folge des Temperaturabfalles

Es ist bekannt, dass kalte Temperaturen eine Reizung des vegetativen Nervensystems, im speziellen der sympathischen Fasern, bewirken. Der daraufhin ausgeschüttete Neurotransmitter Noradrenalin bewirkt eine Stimulation von α -Adrenozeptoren am Gefäß und in weiterer Folge eine Vasokonstriktion. Zusätzlich

erhöhen sich die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck und der myokardiale Sauerstoffverbrauch. An den versorgenden Gefäßen des Myokards funktioniert es nach dem gleichen Prinzip. Das Noradrenalin bewirkt dort jedoch zusätzlich eine Stimulation von β -Adrenozeptoren was zu einer Freisetzung von verschiedenen metabolischen Substanzen aus dem Endothel führt. Faktoren wie Stickstoffmonoxid, Prostaglandine oder Adenosin wirken gefäßdilatierend und überspielen die nur kurz anhaltende vasokonstriktive Wirkung des Noradrenalins wodurch sich in Summe eine Dilatation der Koronararterien ergibt (47). Außerdem steht in Diskussion ob sich der erhöhte Flow positiv auf die Freisetzung der oben genannten Stoffe aus dem Endothel auswirkt. Wird nun das Endothel der Koronararterien durch eine bestehende arterielle Hypertonie oder Atherosklerose geschädigt, kann sich ein gegenteiliger Effekt entwickeln. Die Koronargefäße verengen sich als Folge eines Kältereizes. Dieses Ergebnis zeigten Studien unter Anwendung eines Cold-Pressor-Tests. Somit sind Menschen mit einer bestehenden endothelialen Dysfunktion einem höheren Risiko ausgesetzt als jene ohne (45).

1.3.2 Veränderung der Blutgerinnung auf Kältereiz

Neben den Effekten auf den Gefäßtonus spielen Veränderungen der Hämostase und Eigenschaften des Blutes eine zusätzliche Rolle. Hierbei sei eine durch Temperaturabfall erhöhte Anzahl an Thrombozyten und eine höhere Viskosität des Blutes zu nennen. Bereits dadurch lässt sich eine eventuell erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Entstehen von Thromben bzw. akuten Gefäßverschlüssen voraussagen. Eine Theorie besagt, dass die gesteigerte Anzahl der Thrombozyten aus einer Adrenalin vermittelten Aktivierung von zuvor abgelagerten Thrombozyten in der Milz resultiert. Zusätzlich wird die Produktion von weiteren in ihrer Beschaffenheit größeren Thrombozyten angeregt. Die Viskosität des Blutes hingegen steigt durch eine Zunahme von Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten. (44, 48).

Zudem wurde gezeigt, dass es zu einem Anstieg von Fibrinogen und α 2-Makroglobulin, einem Inhibitor der Fibrinolyse sowie weiteren Gerinnungsfaktoren kommt. Woodhouse et al. haben in den kalten Monaten des Jahres eine signifikant erhöhte Konzentration von Fibrinogen im Plasma festgestellt. Fibrinogen ist ein Faktor, welcher Teil der physiologischen Gerinnungskaskade ist. Aus Fibrinogen

entsteht durch Spaltung Fibrin, welches das Grundgerüst eines Thrombus bildet. Neben der erhöhten Fibrinogen-Konzentration ist vor allem eine erhöhte Konzentration des CRP aufgefallen. Da sowohl CRP als auch Fibrinogen zur Gruppe der Akut-Phase-Proteine gezählt werden und diese bei inflammatorischen Prozessen ausgeschüttet werden, sollen die in kalten Jahreszeiten typischen Infekte ein Grund für die Erhöhung sein (49).

1.3.3 Veränderungen des Luftdrucks

Anders als bei den Veränderungen der Umgebungstemperatur gibt es nur wenig Daten hinsichtlich der Effekte des atmosphärischen Luftdrucks als Risikofaktor. Sarna et al. konnten eine gesteigerte Anzahl an Myokardinfarkten bei einem Luftdruck unter 1000 hPa zeigen. Die pathophysiologischen Ursachen hierfür sind jedoch noch unklar. Auch eine andere Studie beschreibt das häufigere Auftreten von akuten Myokardinfarkten bei niedrigeren Drücken oder starken und plötzlichen Druckabfällen. Dies korreliert jedoch meistens mit niedriger Umgebungstemperatur und hoher Luftfeuchtigkeit (44, 50). Radišauskas et al. beschreiben zusätzlich zu den bereits erwähnten Ergebnissen ein erhöhtes Risiko bei starken Luftdruckschwankungen ober und unter 1016 hPa. Eine Zunahme des Luftdrucks bewirkt einen Abfall arteriellen Blutdrucks und Anstieg der Herzfrequenz, eine Abnahme des Luftdrucks das Gegenteil. Hinsichtlich des Alters seien ältere Menschen häufiger betroffen als jüngere.

1.4 Körperliche Belastung als Triggerfaktor

Allgemein bekannt ist der protektive Langzeiteffekt von regelmäßiger körperlicher Aktivität wie Sport oder Arbeit auf das kardiovaskuläre System. Daneben existieren aber Theorien welche kurzzeitige körperliche Anstrengung, vor allem bei untrainierten Menschen, in Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz an kardiovaskulären Akutereignissen wie einem Myokardinfarkt oder eines plötzlichen Herztods setzen(51). In Bezug auf diese Arbeit sind primär Belastungen welche durch starken Schneefall hervorgerufen werden zu erwähnen. Burke et al. zufolge soll körperliche Belastung eine Ruptur von atherosklerotischen Plaques begünstigen. Die Daten haben gezeigt, dass es dabei unter anderem auch auf die strukturelle Beschaffenheit der Plaques ankommt. Rupturen im Zusammenhang mit körperlicher Arbeit zeigten gegenüber jenen ohne Anstrengung eine dünnere fibröse Kapsel und eine erhöhte Anzahl an Vasa vasorum um den Plaque herum.

Eine Ruptur dieser kleinen Gefäße, bedingt durch eine akute Belastung, könnte den Druck im Plaque erhöhen und zur Ruptur führen. Außerdem ist der bei Aktivität physiologisch hohe arterielle Blutdruck und die angestiegene Herzfrequenz ein weiterer mechanischer Stressfaktor für Gefäßwände und atherosklerotische Plaques. Hinsichtlich dieser Problematik sind Männer signifikant häufiger betroffen als Frauen (51-53).

Gordon et al. haben 1989 veranschaulicht, dass es bei körperlicher Aktivität zusätzlich zu einer Veränderung der Vasomotorik kommt. Ähnlich der bereits erwähnten Reaktionen auf Kältereiz reagieren vorgeschädigte atherosklerotische Gefäße nicht wie gewohnt mit einer Dilatation, sondern mit einer Vaskonstriktion. Die Studienteilnehmer zeigten größtenteils einen erhöhten Katecholaminspiegel, jene mit vorgeschädigten Koronararterien eine verminderte Reaktion auf Nitroglycerin. Die verminderte Antwort auf Nitroglycerin könnte eine Folge der atherosklerotischen Wandveränderung sein (54). Eine weitere Studie konnte aufzeigen, dass der Zeitpunkt an dem eine körperliche Aktivität durchgeführt wird relevant für das Entstehen eines akuten kardialen Ereignisses ist. Die Stunden direkt nach dem Erwachen bergen das größte Risiko. Außerdem sind normalerweise körperlich untätige Personen stärker betroffen. Mögliche physiologische Faktoren sind die der nach dem Aufwachen erhöhte arterielle Blutdruck, eine erhöhte Aggregabilität der Thrombozyten und die gleichzeitige Reduzierung fibrinolytischer Eigenschaften (55).

1.5 Fragestellungen

Im Rahmen der durchgeführten Studien ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Ist eine erhöhte Feinstaubbelastung (PM_{10} und $PM_{2,5}$) mit einer erhöhten Inzidenz für ACS oder dessen Subgruppen assoziiert?
2. Bewirken höhere Konzentrationen der gasförmigen Luftschadstoffe SO_2 , NO , NO_2 , CO oder O_3 eine Steigerung der Inzidenzen für ACS oder dessen Subgruppen
3. Gibt es eine signifikante Assoziation zwischen einer Erhöhten Häufigkeit für ACS oder dessen Subgruppen und Schneefall?
4. Inwiefern wirkt sich Schneeschippen auf die Inzidenzen für ACS oder dessen Subgruppen aus?

5. Sind Veränderungen der Umgebungstemperatur positiv mit erhöhten Inzidenzen für ACS und dessen Subgruppen assoziiert?
6. Gibt es hinsichtlich der oben erwähnten Fragestellungen einen geschlechterspezifischen Unterschied?

2 Material und Methoden

Das Ziel der mit dieser Diplomarbeit verbundenen Studien ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Risiko ein ACS oder einen Myokardinfarkt zu erleiden und einer erhöhten Luftverschmutzung zu finden. Außerdem wurde untersucht ob sich Schneefall mit den damit verbundenen niedrigen Temperaturen und der körperlichen Arbeit im Sinne von Schneeschaukeln negativ auf das oben erwähnte Risiko auswirkt. Es handelt sich in allen Fällen um eine retrospektive Analyse.

2.1 Patientendaten

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 2 unterschiedliche Studien durchgeführt. Die Datensätze der dafür notwendigen Patientendaten sind in allen Fällen gleich. Als Grundlage dienten die Daten aller Patientinnen und Patienten an denen im Universitätsklinikum Graz sowie im LKH Graz Süd-West Standort West zwischen 2007 und 2015 eine Herzkatheteruntersuchung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt wurde. Zwei Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gemäß den geltenden Richtlinien anerkannt. Außerdem hat ein Eintrag in das clinicaltrial.gov Register stattgefunden (ID NCT02880436 und 02913820).

STEMI als auch NSTEMI wurden gemäß den aktuellen ESC-Guidelines definiert und diagnostiziert(2, 4). Patientinnen und Patienten mit akuter Symptomatik aber negativen Troponinwerten und frei von angiographisch nachweisbaren Plaques wurden als IAP gewertet. Weitere Diagnosen wie zum Beispiel Tako-Tsubo-Kardiomyopathie wurden ausgeschlossen.

Die Daten des Universitätsklinikums Graz setzten sich aus einem von 2007 bis 2013 angelegtem ACS-Register und einem von 2013 bis 2015 intern geführten Katheterregister zusammen. Das LKH Graz Süd-West Standort West stellte einen Export aus dem aktuellen computergestützten Patientenadministrationssystem zur Verfügung. Somit konnten zwei wichtige kardiologische Zentren in der Steiermark einbezogen werden. Die Rohdaten die sich auf mehreren Excel-Tabellen aufgeteilt haben enthielten mindestens Nachname und Vorname, Geburtsdatum, Alter, Datum der stationären Aufnahme aufgrund einer Einschlussdiagnose, Diagnose sowie das Datum der Herzkatheteruntersuchung. Fehlende Einträge wurden im

Nachhinein mit Hilfe des Patientendokumentationssystems Open Medocs der KAGes ergänzt. Zuletzt konnte eine, zur weiteren statistischen Bearbeitung, geeignete Gesamttabelle erstellt werden.

2.2 Umweltdaten

Die Umweltdaten, PM₁₀, PM_{2,5}, SO₂, NO, NO₂, CO sowie O₃ wurden von der Abteilung 15, dem Referat für Luftreinhaltung, des Landes Steiermark zur Verfügung gestellt. Sie beinhalteten Immissionsmesswerte von 6 verschiedenen Messstationen im Großraum Graz welche zwischen 01.01.2007 bis 31.12.2015 aufgezeichnet wurden.

Messstation	Verwendete Werte	Seehöhe
Graz Nord	SO ₂ , O ₃ , NO, NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2,5}	348m
Graz Ost	NO, NO ₂ , PM ₁₀	362m
Graz Süd	SO ₂ , O ₃ , NO, NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2,5} , CO	340m
Graz West	NO, NO ₂ , PM ₁₀	370m
Graz Mitte-Gries	CO	350m
Graz Don Bosco	CO, PM _{2,5}	358m

Tabelle 1: Messstationen für Luftschadstoffe in Graz

Zur besseren Verwendung wurden die vorhandenen 6 Excel-Tabellen zu einer Gesamttabelle zusammengefasst. Bei den Messwerten handelte es sich jeweils um Tagesmittelwerte welche bis auf einen in Mikrogramm pro Kubikmeter angegeben wurden. Die Kohlenmonoxid-Konzentration hingegen wurde in Milligramm pro Kubikmeter angegeben. Für die Analyse wurde jeweils der Tagesdurchschnitt aus allen Messstationen genommen.

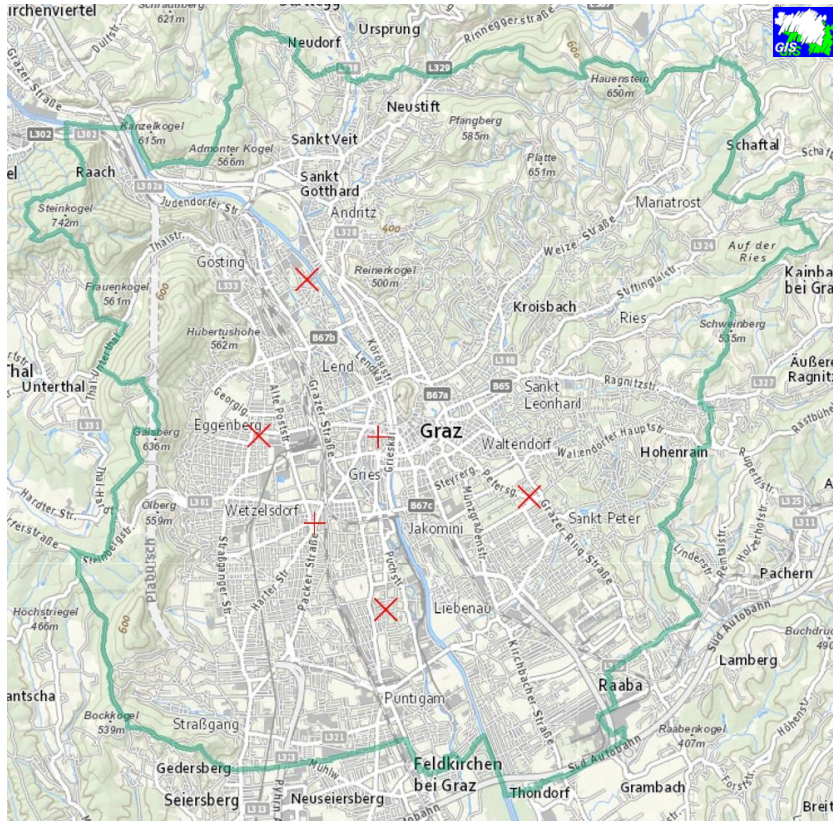


Abbildung 3: Positionen der Messstationen in Graz (x:Graz-Nord, Ost, West, Süd; + v.l.n.r.:Graz-Don Bosco, Graz-Mitte), © GIS-Steiermark, 2017, <http://www.gis.steiermark.at>

2.3 Meteorologische Daten

Die meteorologischen Daten von 2007 bis 2015 wurden von der Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik zur Verfügung gestellt. Die Werte für Temperatur wurden jeweils mit einem Tagesminimum und einem Tagesmaximum in Zehntel-Grad Celsius dargestellt. Niederschlag und Schneefall, welche jeweils von 07 Uhr bis 07 Uhr des Folgetages gemessen wurden, sind mit „-1“ bei Ausbleiben andernfalls in Zentimetern angegeben. Daten über den atmosphärischen Luftdruck wurden stündlich aufgezeichnet, somit standen 24 Werte pro Tag zur Verfügung. Die dafür ausgewertete Wetterstation mit der Nummer 16412 befindet sich am Gelände der Universität Graz auf einer Seehöhe von 367m.

2.4 Statistik

2.4.1 Umweltstudie

Die Analyse der Daten wurde mit der Statistiksoftware SPSS 23.0 von IBM durchgeführt. Es wurden die Inzidenzen von ACS sowie akuten Myokardinfarkt an

Tagen mit durchschnittlichen Luftwerten unter einem bestimmten Grenzwert mit den Inzidenzen an Tagen mit Werten über diesen Grenzwert verglichen. Als Grenze galten die Vorgaben der WHO (17). Verschiedene statistische Tests wurden für die Auswertung angewandt. Ein Zusammenhang zwischen unabhängigen Umweltwerten und abhängigen Variablen wie ACS, MI, STEMI oder NSTEMI wurde mittels multipler linearer Regression dargestellt. Während für Unterschiede zwischen normalverteilten Variablen mit gleichen Varianzen der Doppelte-t-Test zum Einsatz kam war der Man-Whitney-U-Test das Mittel der Wahl bei ungleichen Varianzen. Außerdem wurde anhand der Pearson-Korrelation ein Zusammenhang zwischen normalverteilten Variablen und mit Hilfe der Spearman-Korrelation eine Verbindung zwischen nach Rang verteilten Variablen evaluiert.

2.4.2 Wetterstudie

Ähnlich der Umweltstudie wurde auch bei der Wetterstudie die Statistiksoftware SPSS 23.0 verwendet. Die Inzidenzen von ACS, MI, und STEMI, auch im Geschlechtervergleich, an Tagen ohne bestimmte Wettererscheinungen wie Schneefall oder Niederschlag wurden mit den Inzidenzen an Tagen mit vorhandenen Wettererscheinungen verglichen. Hinsichtlich eventueller Temperaturunterschiede als Auswirkung auf die Häufigkeit wurden Inzidenzen an Tagen mit minimalen Temperaturen und Temperaturunterschieden $2 \times \text{SD}$ über dem Mittelwert mit anderen verglichen. Die statistisch verwendeten Methoden gleichen den Methoden der Umweltstudie.

3 Ergebnis

Im Gesamten gab es 18075 Fälle von ACS im Zeitraum von 2007 bis 2015. Mehr als die Hälfte davon waren Männer. Auch in allen Subgruppen des ACS war die Anzahl der Männer deutlich höher als die der Frauen, vor allem in der STEMI-Gruppe. Das durchschnittliche Alter betrug 65,01 Jahre bei den Männern und 71,36 Jahre bei den Frauen. Das jüngste Alter lag bei 16 Jahren das älteste bei 99.

	ACS	MI	NSTEMI	STEMI
	n=18075	n=16003 (88,6%)	n=10206 (56,5%)	n=5797 (32,1%)
Geschlecht				
Männlich	64,20%	64,30%	61,67%	68,80%
Weiblich	35,80%	35,70%	38,33%	31,20%
Alter				
Männlich	65,01	64,99	66,62	62,40
Weiblich	71,36	71,53	72,10	70,33

Tabelle 2: Verteilung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

3.1 Umweltstudie

3.1.1 Feinstaub PM₁₀ und PM_{2,5}

Der Mittelwert aller PM₁₀ und PM_{2,5} Konzentrationen vom Jahr 2007 bis 2015 beträgt 28,54 µg/m³ für PM₁₀ und 20,77 µg/m³ für PM_{2,5}. Die niedrigsten gemessenen Werte in diesem Zeitraum lagen bei 3,73 µg/m³ (PM₁₀) und 1,64 µg/m³ (PM_{2,5}). Die Maxima bei 190,1 (PM₁₀) und 251,1 µg/m³ (PM_{2,5}). Außerdem konnte eine saisonale Variabilität mit höheren Werten im Winter und niedrigen Werten im Sommer nachgewiesen werden.

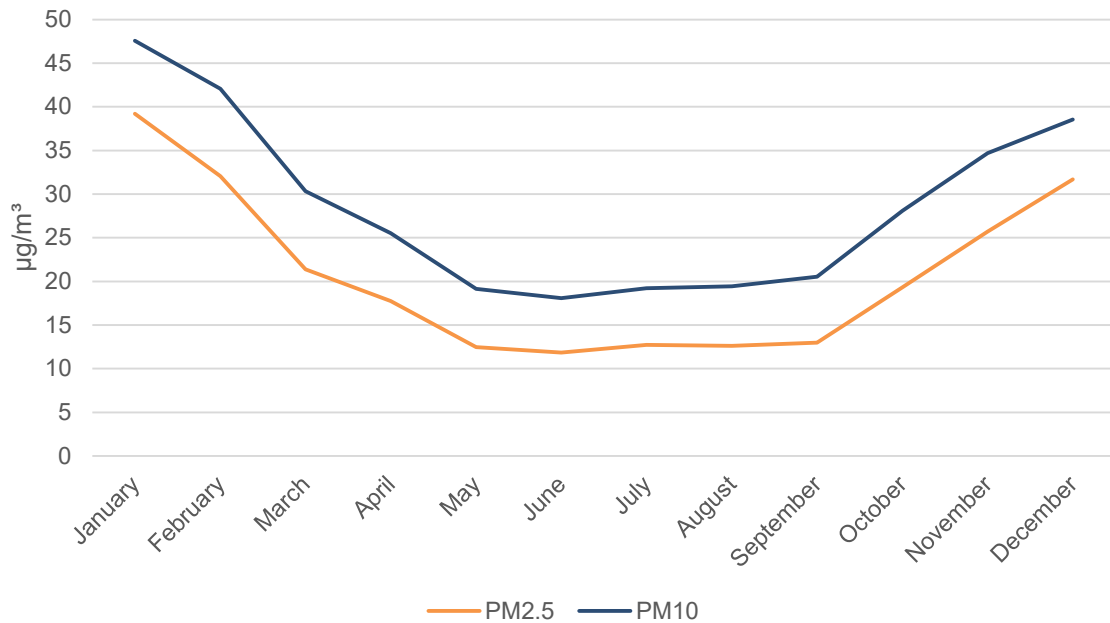


Abbildung 4: Mittlere PM10 und PM2,5 von 2007-2015

An den Messstationen Graz-Nord und Graz-Süd, welche sowohl PM₁₀ als auch PM_{2,5} messen, wurden jährlich in der gesamten Messperiode die von der WHO vorgegebenen Werten von 10 µg/m³ für PM_{2,5} und 20 µg/m³ für PM₁₀ überschritten. Die 24h-Grenze der WHO von 25 µg/m³ für PM_{2,5} wurde an insgesamt 910 Tagen der Gesamtperiode überschritten, die 24h Grenze von 50 µg/m³ für PM₁₀ an 306 Tagen.

Hinsichtlich der PM₁₀ Konzentration konnte eine signifikante Erhöhung der ACS und der MI Rate ($p < 0,001$) bei 24h-Werten über der WHO Grenze von 50 µg/m³ gezeigt werden. In der STEMI-Subgruppe kam es in Bezug auf den WHO-Grenzwert jedoch zu keinem signifikanten Ergebnis ($p = 0,093$). Auch bei PM₁₀ Werten von 2xSD über dem Mittelwert (an 129 Tagen) konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung bei ACS ($p = 0,002$) und MI ($p = 0,02$), jedoch nicht bei STEMI ($p = 0,447$) festgestellt werden.

Auch bei PM_{2,5} wurde bei Werten 2xSD über dem Mittelwert (an 157 Tagen) gleich wie bei PM₁₀ eine signifikante Risikoerhöhung für ACS ($p = 0,001$) und MI ($p = 0,005$) dargestellt. Für STEMI konnte diesbezüglich nichts nachgewiesen werden.

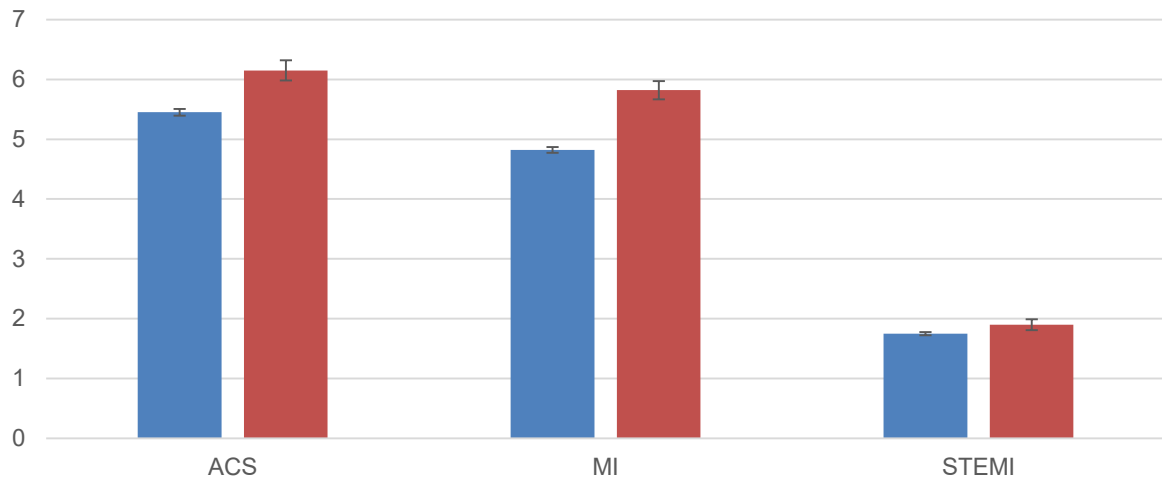


Abbildung 5: Statistische Auswertung bei PM10-Werten > 50 µg/m³

3.1.2 Schwefeldioxid

Von 2007 bis 2015 lag der Mittelwert der 24h-Konzentrationen aller Messstationen welche SO₂ messen in Graz bei 2,433 µg/m³. Die Werte verteilten sich vom Minimum 0 µg/m³ bis zum Maximum von 32 µg/m³. Auch hier zeigen sich im Sommer niedrigere Werte.

Eine signifikante Erhöhung der ACS und MI Häufigkeit konnte bei Werten von 2xSD über dem Mittelwert gezeigt werden (p=0,001 bei ACS und p=0,015 bei MI). Für die Subgruppe der STEMI Patienten konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (p=0,41).

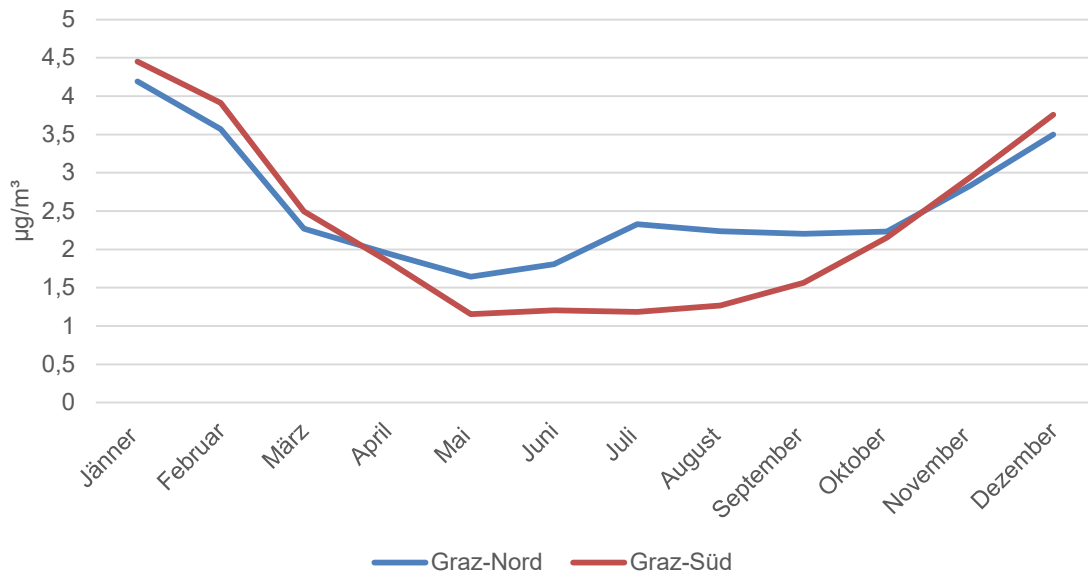


Abbildung 6: Schwefeldioxid-Konzentrationen von 2007-2015

3.1.3 Ozon

Die Analyse von Zusammenhängen hinsichtlich einer erhöhten Ozon-Konzentration zeigte eine negative Korrelation zwischen der Häufigkeit von ACS und MI. Die 24h-Durchschnittskonzentration von O₃ in den Jahren von 2007 bis 2015 lag bei einer Höhe von 39,144 µg/m³. Gemessen wurde in den Stationen Graz-Nord und Graz-Süd. Das Minimum lag bei 0 µg/m³ das Maximum bei 113 µg/m³.

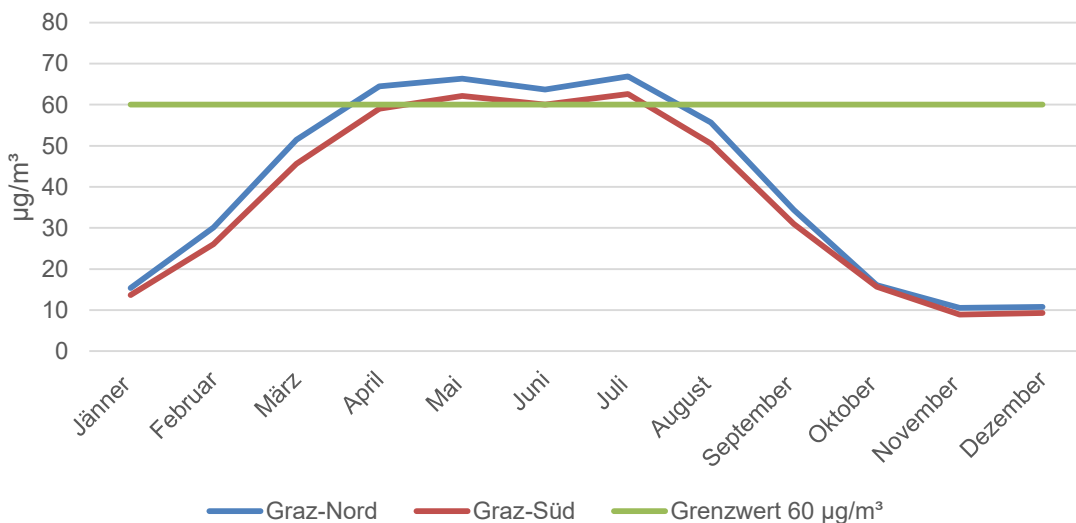


Abbildung 7: Monatsdurchschnitt der Ozon-Konzentration von 2007-2015

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Rate an ACS ($p=0,011$) und MI ($p=0,019$) bei O_3 -Werten über der WHO Grenze von $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ signifikant sinkt. Hinsichtlich dieser Ergebnisse wurde zusätzlich eine starke negative Korrelation zwischen O_3 und PM_{10} oder $\text{PM}_{2,5}$ -Werten gefunden.

Noch deutlicher konnte bei O_3 -Werten $2x\text{SD}$ über dem Mittelwert eine Senkung des ACS und MI-Risikos festgestellt werden ($p=0,001$; $p=0,001$). Erneut zeigte sich für die STEMI-Subgruppe keine signifikante Veränderung ($p=0,192$).

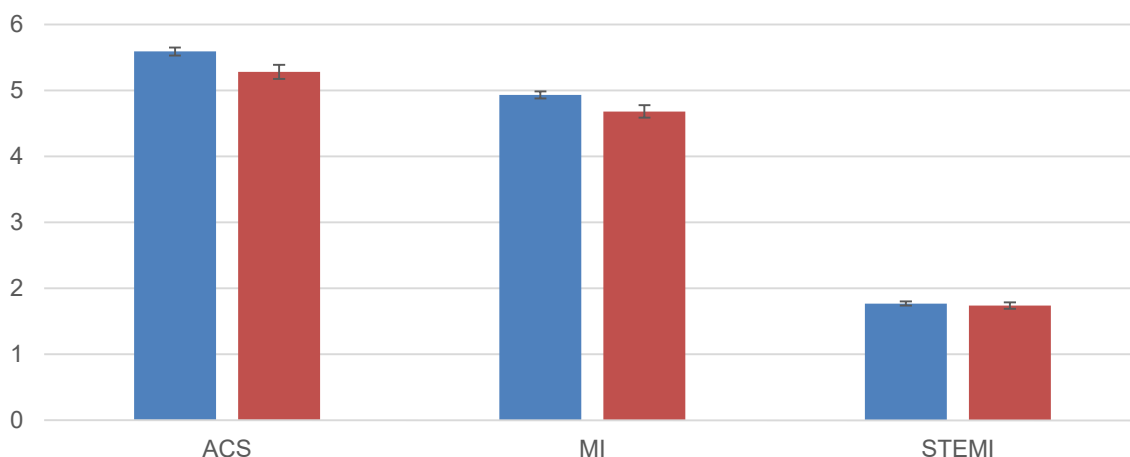


Abbildung 8: Statistische Auswertung bei Ozon-Konzentrationen $>60 \mu\text{g}/\text{m}^3$

3.1.4 Stickoxide

Zu den analysierten Stickoxiden zählen NO sowie NO_2 . Die Werte wurden von 4 Messstationen in Graz gemessen. Von 2007 bis 2015 lag der mittlere 24h-Wert von NO bei $21,863 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem minimalen Wert von $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und einem Maximum von $245 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sowie $29,081 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für NO_2 bei Messwerten zwischen $3,3$ und $98,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Im Vergleich untereinander wurde der höchste 24h-Durchschnittswert für NO mit $30,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im Süden und der niedrigste mit $12,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im Norden von Graz gemessen. Auch NO_2 war am höchsten im Süden ($32,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und am niedrigsten im Norden ($24,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Sowohl NO als auch NO_2 zeigten im Monatsdurchschnitt eine Senkung in den Sommermonaten.

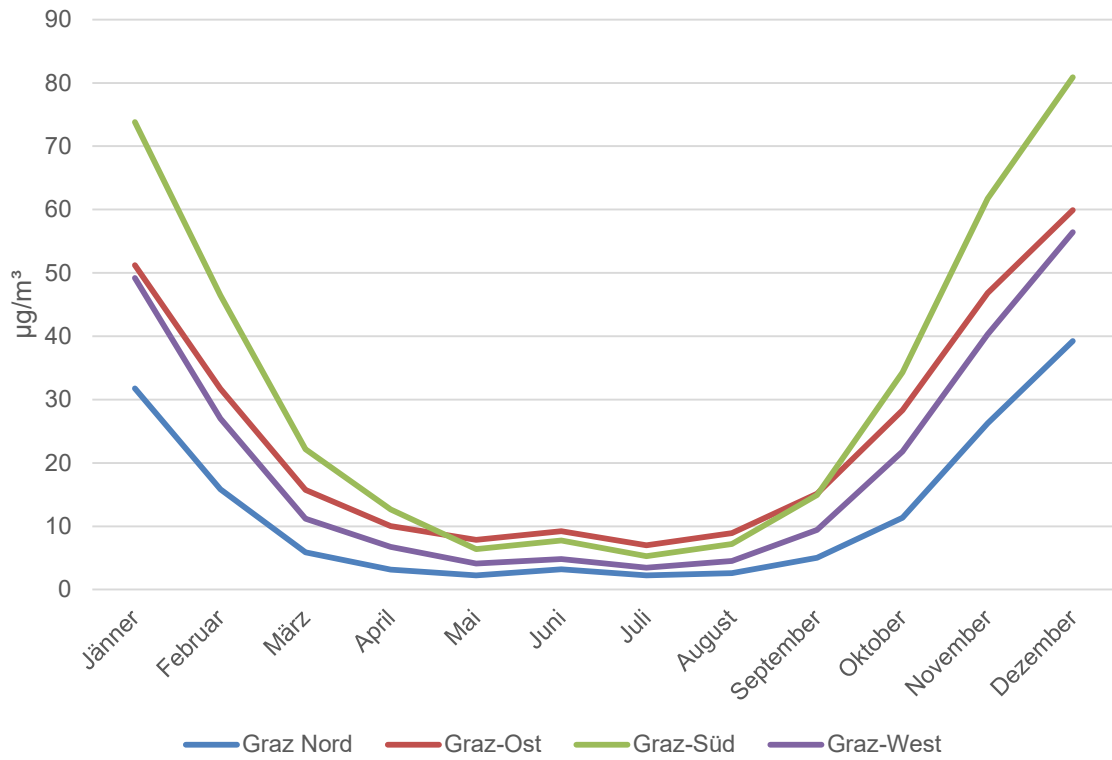


Abbildung 9: Monatsdurchschnitte der NO-Konzentrationen von 2007 bis 2015

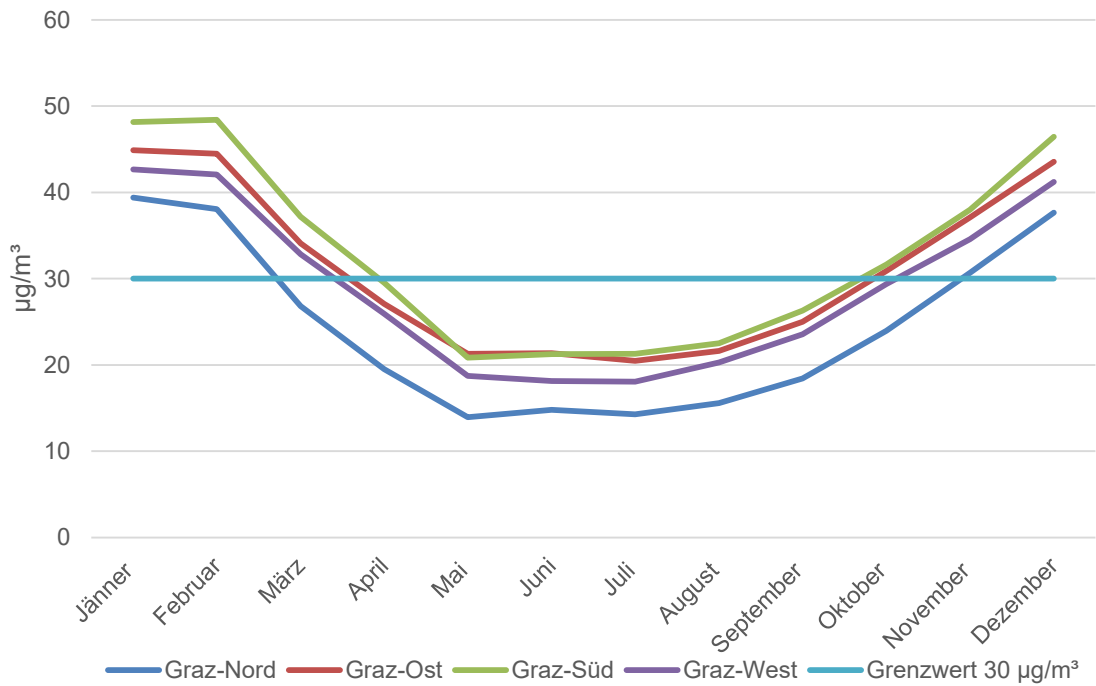


Abbildung 10: Monatsdurchschnitte der NO2-Konzentrationen von 2007-2015

Laut den aktuellen WHO Richtlinien soll für NO₂ ab 01.01.2012 ein Jahresmittelwert von 30 µg/m³ ohne und 35 µg/m³ mit Toleranz eingehalten werden. Der Erste wurde im Zeitraum 2007 bis 2015 an 1271 Tagen (38,7% aller Tage) überschritten, letzterer an 946 Tagen (28,8% aller Tage). Die Grenze für den Tagesmittelwert von 80 µg/m³ wurde an 11 Tagen (0,3% aller Tage) überschritten, der Halbstundenmittelwert von 200 µg/m³ an 0 Tagen.

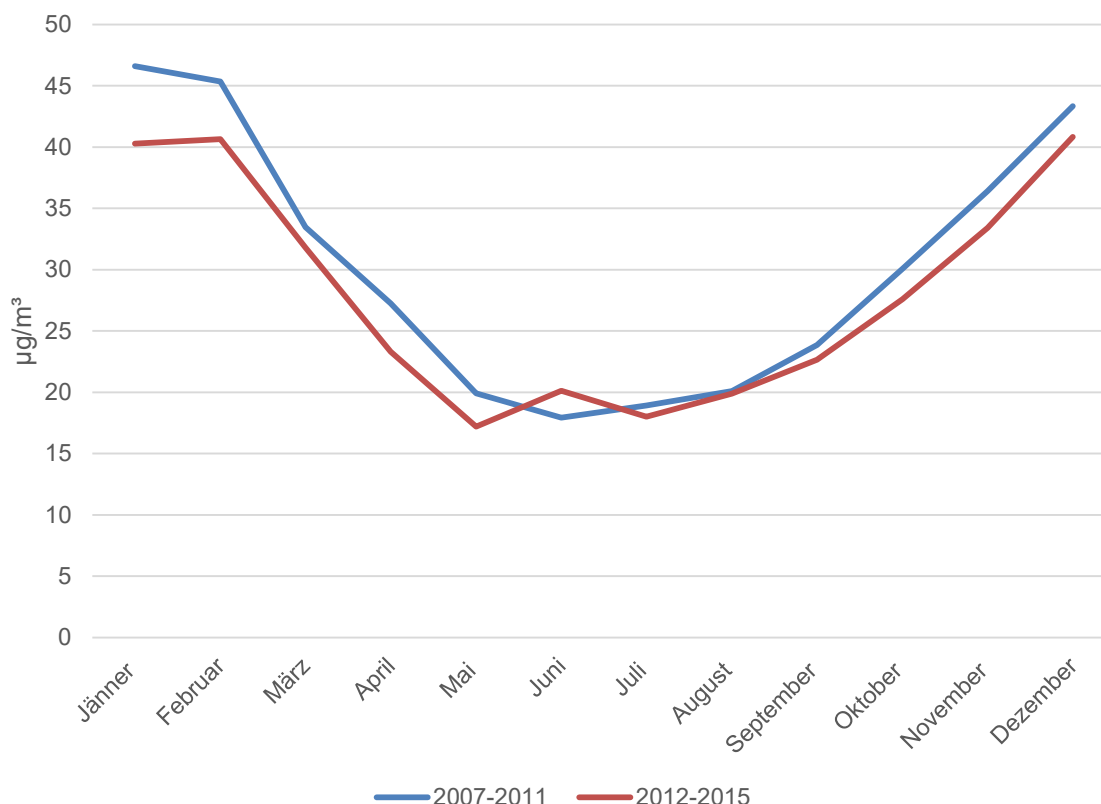


Abbildung 11: Vergleich der durchschnittlichen NO₂-Konzentrationen vor und nach Veröffentlichung der Guideline

Nach der statistischen Analyse von NO wurde eine signifikante Erhöhung des ACS- ($p=0,001$) und MI-Risikos ($p=0,004$) bei NO-Werten $2xSD$ über dem Mittelwert festgestellt werden. Beim STEMI-Risiko konnten wir wiederum keine Korrelation ($p=0,141$) nachweisen.

Für NO₂-Werte über 30 µg/m³ konnte nicht nur ein signifikant höheres Risiko für ACS ($p=0,001$) und MI ($p=0,001$) sondern auch für STEMI ($p=0,001$) ermittelt werden. Außerdem wurde mit $P=0,005$ eine signifikante Risikoerhöhung eines STEMI bei Männern gezeigt. Zusätzlich wurde im selben Schritt auch für NO₂-

Werte über der Toleranzgrenze von $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine signifikante Erhöhung des Risikos für ACS ($p=0,001$), MI ($p=0,001$) sowie für STEMI ($p=0,001$) nachgewiesen.

An 11 Tagen im gesamten Zeitraum von 2007-2015 wurde die 24h-Grenze von $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ überschritten. Angesichts der geringen Fallzahl konnte hier keine Signifikanz hinsichtlich der MI-Inzidenz nachgewiesen werden.

Zuletzt wurde zusätzlich zu den Grenzwerten der WHO ein eventuell erhöhtes Risiko für ACS, MI und STEMI bei NO_2 -Werten $2x\text{SD}$ über dem Mittelwert untersucht. An 147 Tagen im gesamten Zeitraum wurde die oben erwähnte Bedingung erfüllt. Auch unter diesen Bedingungen konnte für ACS ($p<0,001$) und MI ($p<0,001$) ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden, während für die Subgruppe der STEMI-Patienten mit $p=0,699$ kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

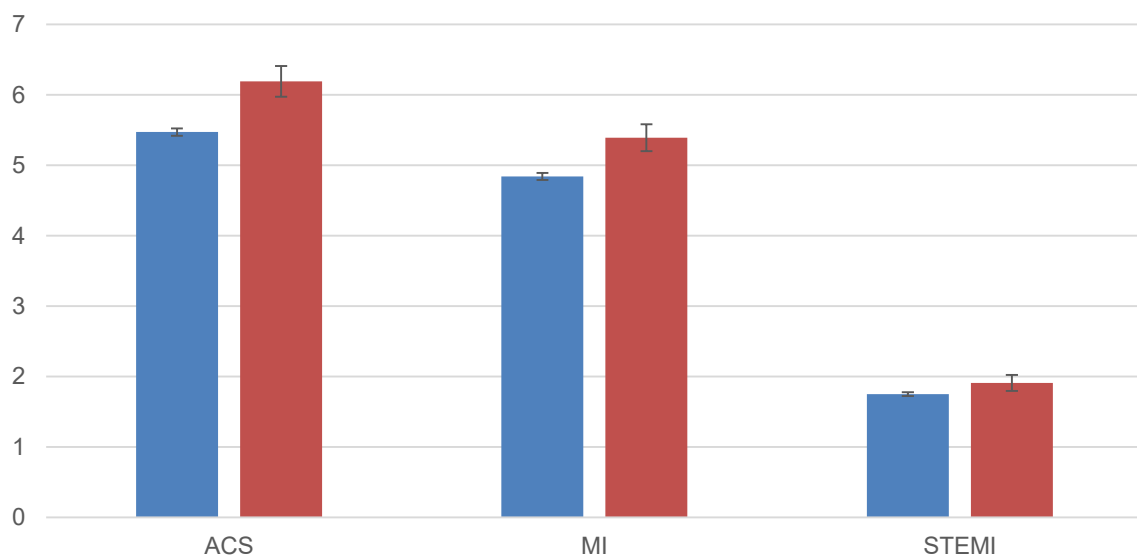


Abbildung 12: Statistische Auswertung bei NO -Konzentrationen $2x\text{SD}$ über dem Mittelwert

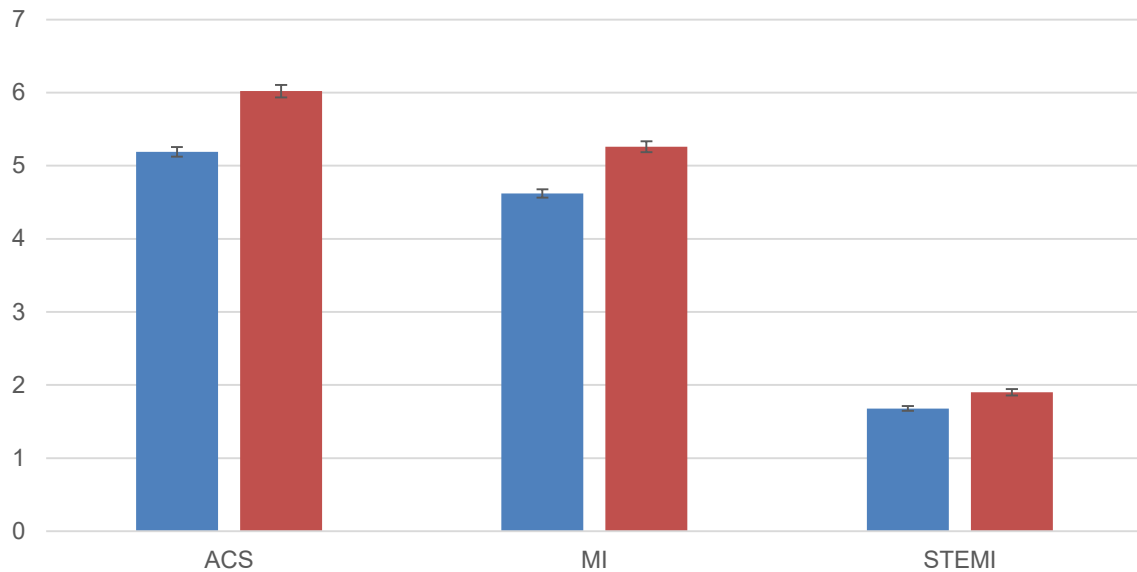


Abbildung 13: Statistische Auswertung bei NO₂-Konzentrationen über 30 µg/m³

3.1.5 Kohlenstoffmonoxid

Als letzte Komponente der Luftschadstoffe wurde die Assoziation zu Kohlenmonoxid untersucht. Der durchschnittliche Tageswert für CO im Zeitraum 2007-2015 betrug 0,4759 mg/m³ im Gesamttraum Graz. Der am höchsten gemessene Wert lag bei 2,8 mg/m³, der niedrigste bei 0,1 mg/m³. Gemessen wurde an den Stationen Graz-Süd, Graz-Mitte und Graz-Don Bosco. Die Messstation Graz-Don Bosco zeigte im Durschnitt die höchsten Werte, Graz-Mitte die niedrigsten. Ähnlich wie bei den vorigen Luftschadstoffen sind die Monatsdurschnitte in den wärmeren Jahreszeiten niedriger mit Tiefpunkten im Sommer.

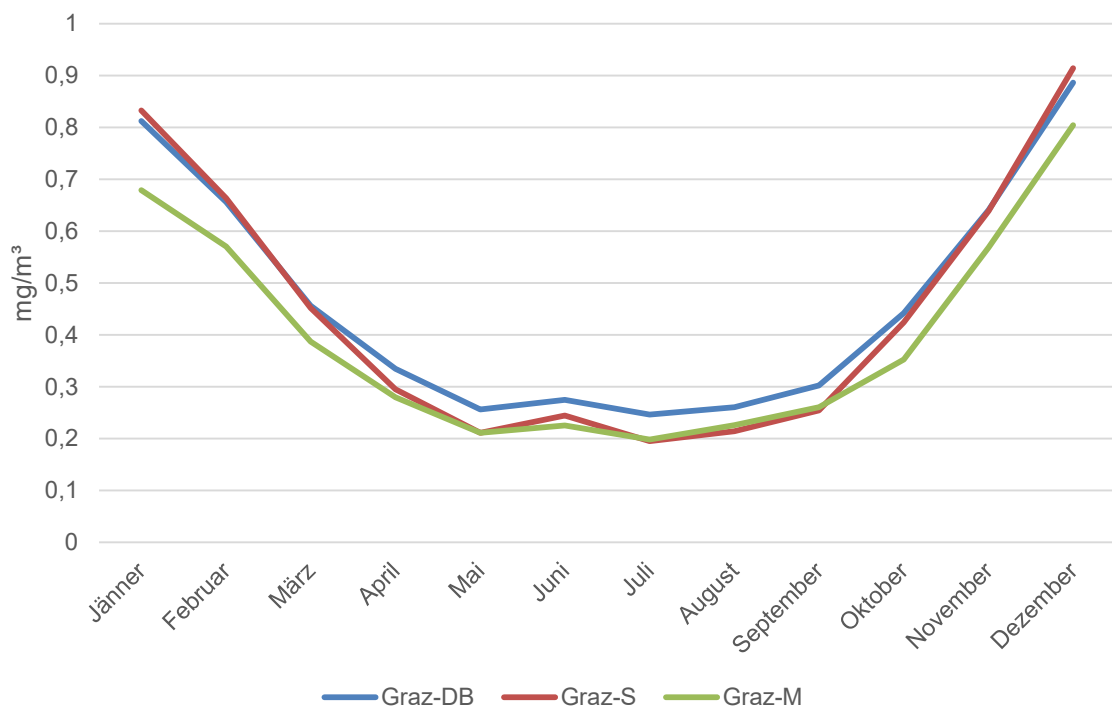


Abbildung 14: Monatsdurchschnitte der CO-Konzentrationen aufgeteilt nach Messstationen (2011-2015)

Es konnte signifikant nachgewiesen werden, dass es bei CO-Werten 2xSD über dem Mittelwert (187 Tage im Gesamtzeitraum) zu einem erhöhten Risiko für ACS ($p < 0,001$) und MI ($p = 0,001$) kommt. Kein signifikanter Zusammenhang konnte wiederum bei STEMI gezeigt werden.

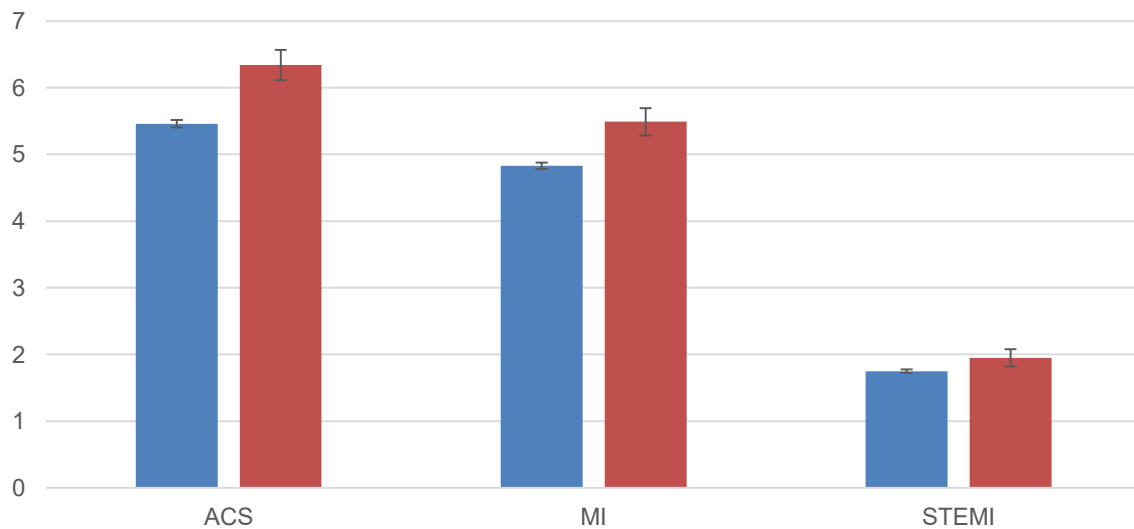


Abbildung 15: Statistische Auswertung bei CO-Konzentrationen 2xSD über dem Mittelwert

3.2 Wetterstudie

3.2.1 Schneefall

Der Hauptbestandteil dieser Studie war die Feststellung eines erhöhten Risikos für ACS und MI bei jeglicher Art von Schneefall. Die folgenden Ergebnisse sind in verschiedene Gruppen eingeteilt die sich vor allem in Menge und Intensität des Schneefalls unterscheiden.

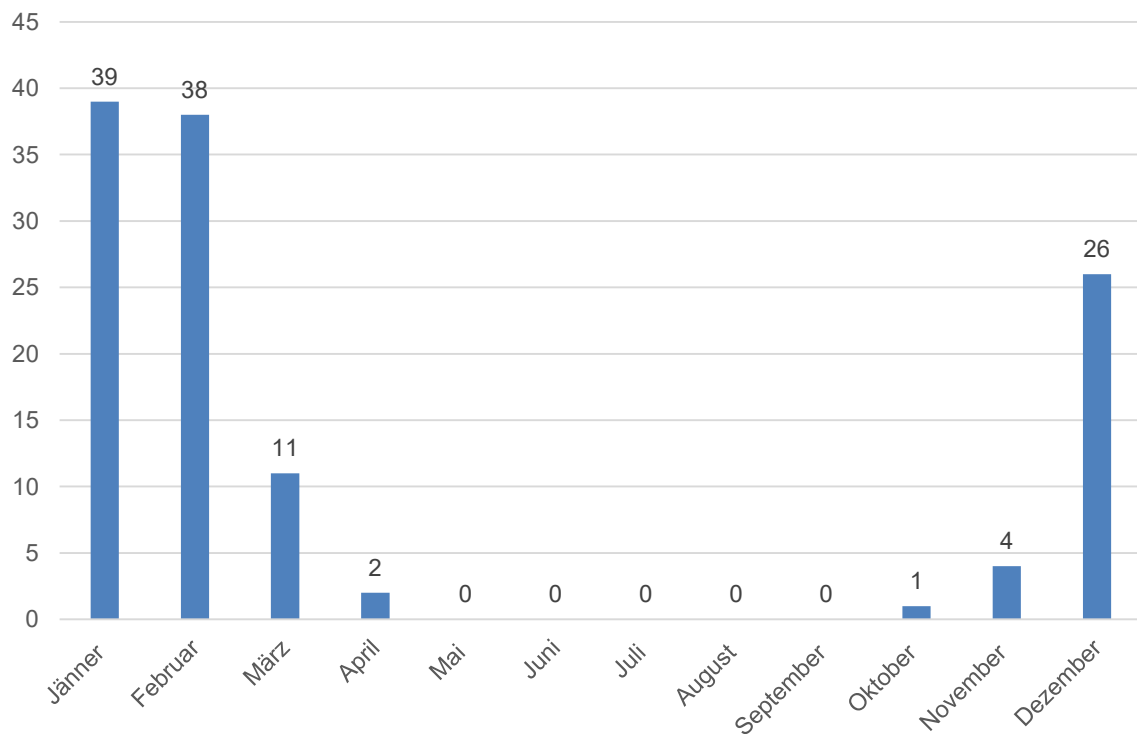


Abbildung 16: Absolute Zahl der Tage mit Schneefall von 2007-2015

An erster Stelle stehen alle Tage an denen es im gesamten Zeitraum von 2007 bis 2015 zu Schneefall gekommen ist. Dabei wurden alle Tage mit Schneefall größer gleich 0cm eingeschlossen. Von den insgesamt 3166 Tagen des gesamten Beobachtungszeitraums war dies an 121 Tage der Fall. Die schneereichsten Monate waren Dezember, Jänner und Februar. Der Monat mit den meisten Tagen mit Neuschnee war der Jänner (39 Tage). Der 23.02.2013 war der Tag mit dem größten Schneefall. Im Durchschnitt gab es an schneefreien Tagen 5,51 Fälle für ACS, an Tagen mit Schneefall 5,67 ($p=0,560$). Auch das Risiko für MI ($p=0,704$) oder STEMI ($P=0,226$) zeigte keine signifikante Steigerung. Das Risiko für STEMI bei Frauen zeigt jedoch mit $p=0,020$ eine signifikante Erhöhung.

An 31 Tagen gab es einen Schneefall größer gleich 5cm. Auch in hier konnte kein positiver Zusammenhang gezeigt werden. Sowohl das Risiko für ACS ($p=0,304$) und MI ($p=0,453$) als auch für STEMI ($p=0,838$) ist nicht signifikant erhöht.

Im Anschluss wurden mit Ausschluss von 91 Tagen an denen der Schneefall zwischen 0 und 5 cm lag, Tage ohne Schneefall (3166) und Tage mit Schneefall größer gleich 5cm (31) verglichen. Auch hier konnte kein positiver Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit für ACS ($p=0,303$), MI ($p=0,452$) oder STEMI($p=0,859$), sowie STEMI bei Männern und Frauen gezeigt werden.

In die letzten schneefallbezogenen Berechnungen wurden unter der Annahme, dass das Schneeräumen häufig zeitversetzt stattfindet, auch die Folgetage nach Schneefall miteinbezogen. Es konnten 82 Tage festgestellt werden an denen innerhalb von 3 Tagen ein Schneefall größer als 5cm war. An 320 Tagen war in den zwei Tagen davor kein Schneefall zu registrieren. Die 31 Tage mit Schneefall größer als 5cm waren kein Bestandteil der Analyse. Alle drei Diagnosen, ACS($p=0,282$), MI($p=0,406$) und STEMI($p=0,514$) zeigten keine signifikante Häufung.

3.2.2 Niederschlag

Als weiteres Wetterphänomen wurde der Niederschlag im Sinne von Regen ins Augenmerk genommen. Insgesamt gab es zwischen 2007 und 2015 1964 Tage ohne Niederschlag und 1241 Tage mit Niederschlag. Dabei wurde jede Menge als Niederschlag gewertet.

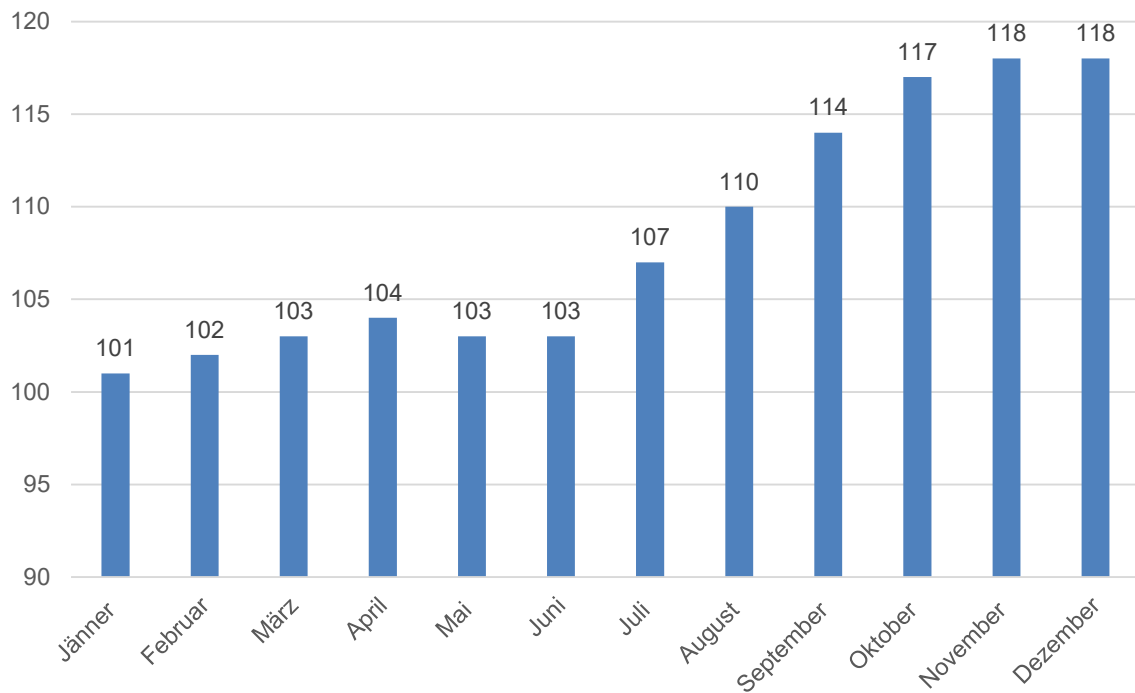


Abbildung 17: Absolute Zahl der Tage mit Niederschlag von 2007-2015

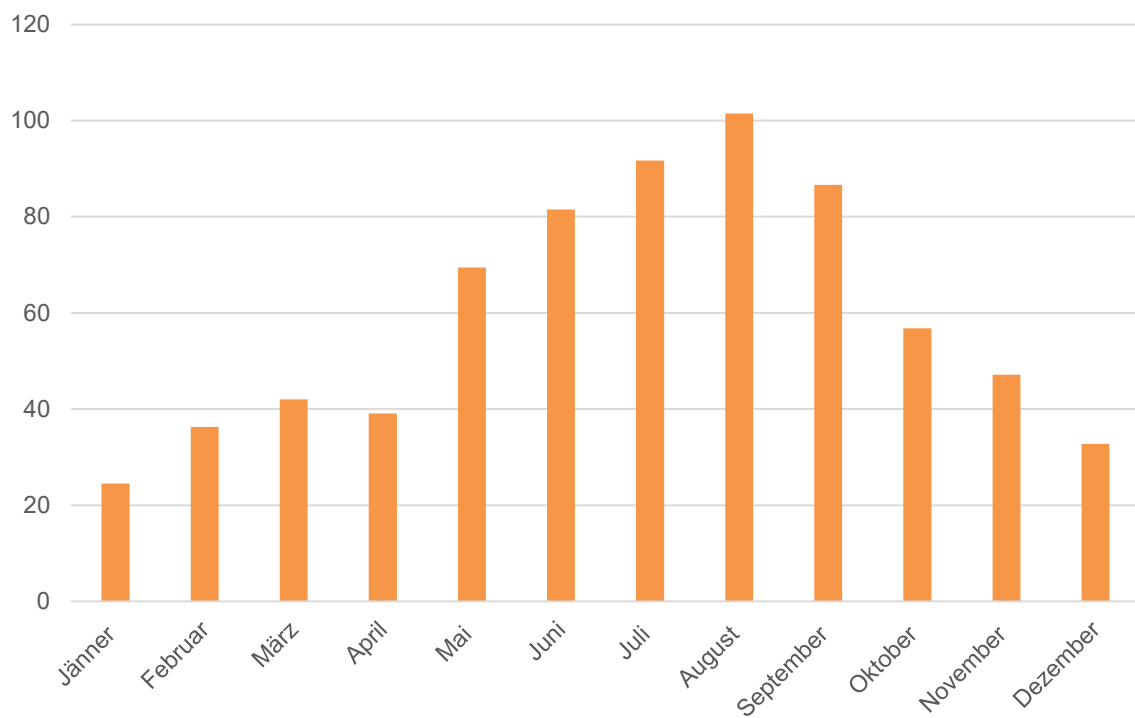


Abbildung 18: Mittlere Niederschlagsmenge an Tagen mit Niederschlag

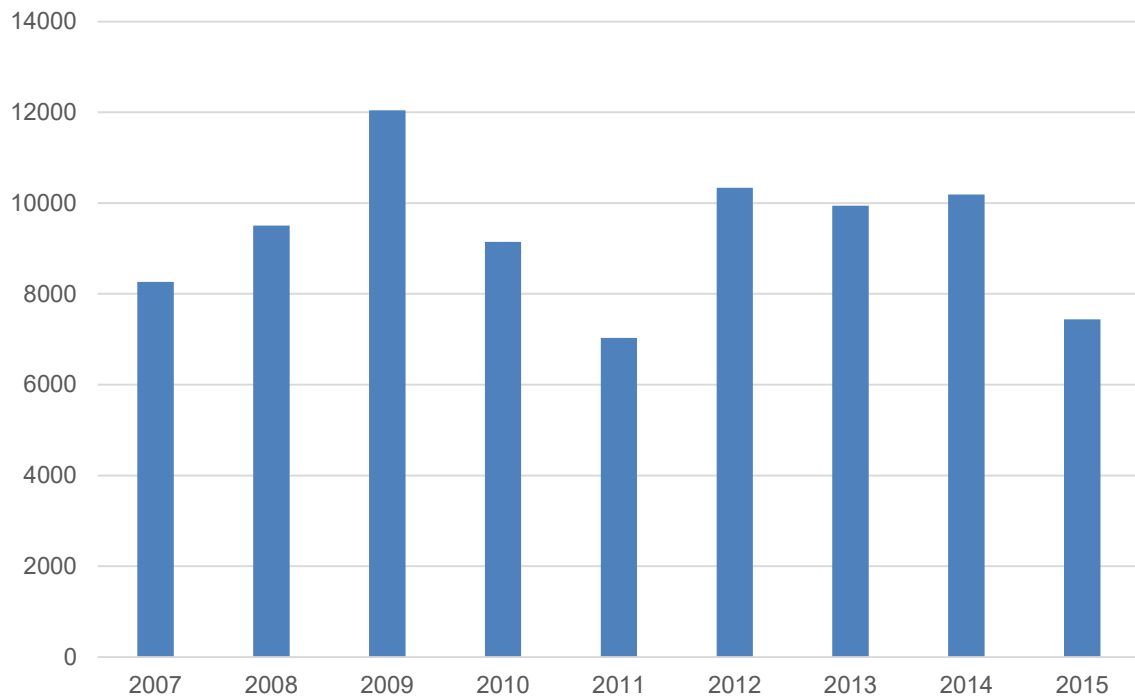


Abbildung 19: Niederschlagssumme pro Jahr von 2007-2015

Weder ACS ($p=0,294$) noch MI ($p=0,216$) oder STEMI ($p=0,312$) zeigten diesbezüglich eine signifikante Zunahme der Häufigkeiten im Vergleich zwischen Tagen mit und ohne Niederschlag.

Im zweiten Teil der Analyse lag der Schwerpunkt bei niederschlagsreicheren Tagen mit über 100ml/m^2 pro Tag. Die Anzahl der Tage hierbei ist deutlich geringer. 272 Tage im gesamten Zeitraum zeigten eine Niederschlagsmenge von mehr als 100ml/m^2 . 3015 Tage lagen unter dieser Menge oder hatten keinen gemessenen Niederschlag. Im Gegensatz zur ersten Analyse zeigte sich beim ACS eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit an Tagen über 100ml/m^2 Niederschlag ($p=0,047$). Die Häufigkeiten für MI ($p=0,072$) und STEMI ($p=0,179$) veränderten sich jedoch nicht signifikant.

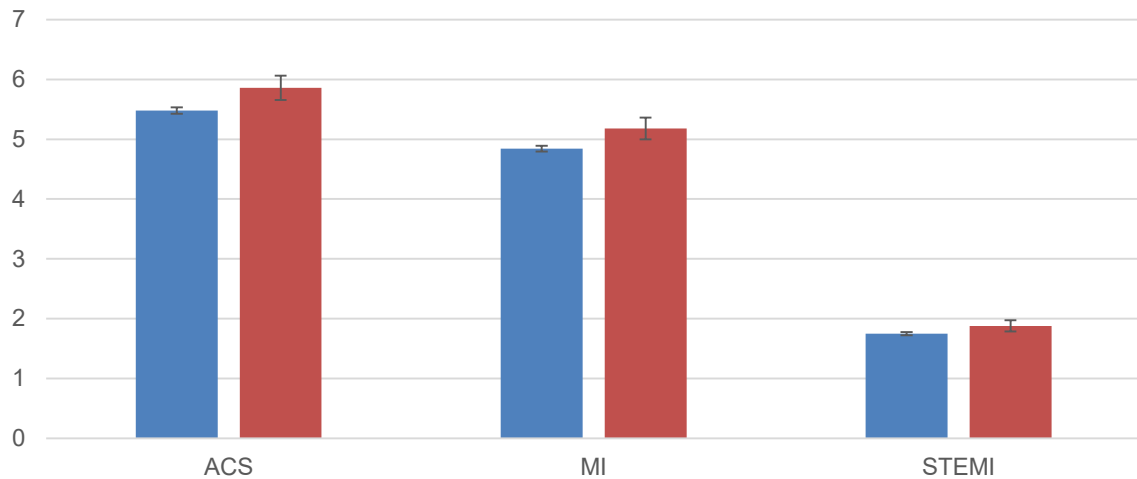


Abbildung 20: Statistische Auswertung von Tagen mit Niederschlag >100ml

3.2.3 Temperaturveränderungen

Ebenso wurde untersucht, ob es zu einer Erhöhung des Risikos für ACS, MI oder STEMI bei Veränderungen der Umgebungstemperatur und Temperaturschwankungen kommt. Für jeden Tag von 2007 bis 2015 wurde ein minimaler sowie ein maximaler Wert in Grad Celsius angegeben. Die minimalen Tagestemperaturen erstreckten sich von $-14,4^{\circ}$ Celsius am 21.12.2009 bis $22,3^{\circ}$ Celsius am 02.07.2012. Das ergibt einen Mittelwert von $6,8^{\circ}$ Celsius. Die Tageshöchstwerte befinden sich in einem Bereich zwischen $-8,4^{\circ}$ Celsius am 12.02.2009 und $38,1^{\circ}$ Celsius am 08.08.2013. Der Durchschnitt liegt hier bei $16,11^{\circ}$ Celsius. An 710 Tagen im genannten Zeitraum lag die minimale Tagestemperatur unter 0° C, die Maxima an 144 Tagen.

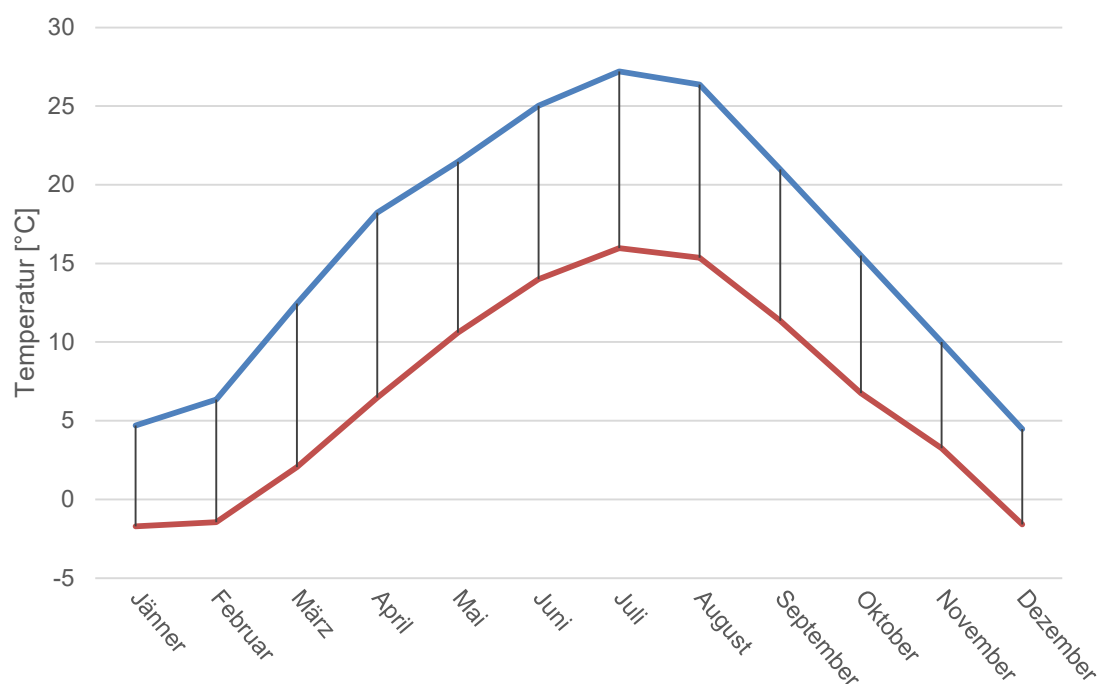


Abbildung 21: Mittlere minimale und maximale Temperaturen von 2007-2015

An Tagen mit einer minimalen Tagestemperatur unter 0° Celsius betrug die mittlere Häufigkeit für ACS 5,63. An anderen Tagen 5,48. Es konnte keine signifikante Erhöhung nachgewiesen werden ($p=0,239$). Auch bei MI mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 4,94 bzw. 4,85 konnte keine positive Korrelation gezeigt werden ($p=0,432$). Sowohl bei STEMI ($p=0,402$) im Allgemeinen als auch bei STEMI mit der Unterscheidung zwischen beiden Geschlechtern ($p=0,098$ bei Männern, $p=0,329$ bei Frauen) konnte ebenso kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

Hinsichtlich der Temperaturschwankungen konnten Tagesschwankungen zwischen 0,6° und 20,9° Celsius gemessen werden. An 34 Tagen kam es zu Temperaturschwankungen von 2xSD über dem Mittelwert ($>17,7^\circ \text{C}$). Für ACS konnte eine signifikante Steigerung nachgewiesen werden ($p=0,047$). Für MI und STEMI konnte kein Nachweis einer Signifikanz erbracht werden. Eine getrennte Betrachtung beider Geschlechter bei STEMI ergab einen positiven Nachweis bei Männern ($p=0,036$ vs. $p=0,710$).

Auch Temperaturschwankungen zum Vortag waren ein Bestandteil der Statistik. Die Schwankungsbreite zum Vortag erstreckte sich von $-15,4^{\circ}\text{C}$ bis $15,6^{\circ}\text{C}$. Es gab 66 Tage mit Werten $2xSD$ über dem Mittelwert ($>6,1^{\circ}\text{C}$) sowie 93 Tage mit Temperaturen $2xSD$ unter dem Mittelwert ($<6,1^{\circ}\text{C}$). In Summe ergibt das 159 Tage mit Temperaturschwankungen zum Vortag welche sich $2xSD$ über oder unter dem Mittelwert befanden. Es konnte in keine der Fälle eine signifikante Erhöhung des Risikos für ACS, MI oder STEMI nachgewiesen werden.

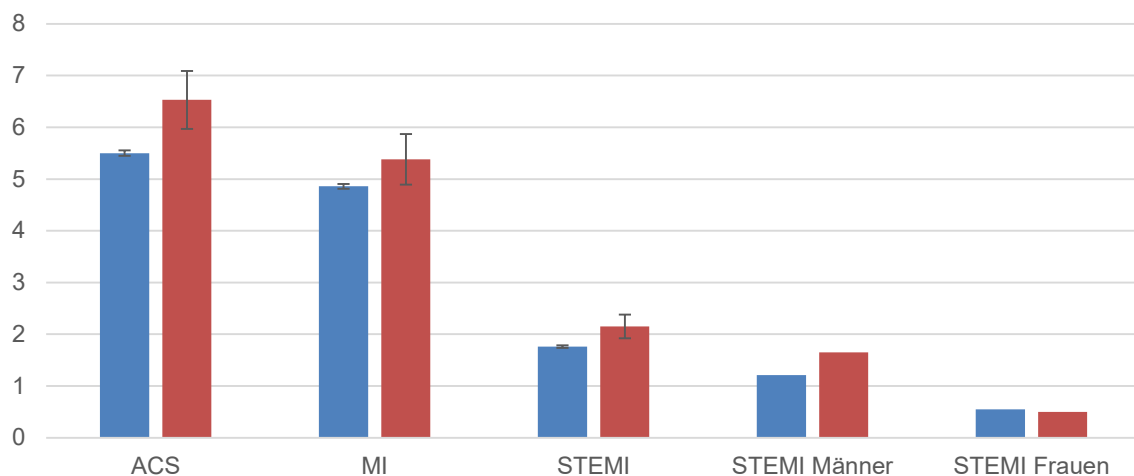


Abbildung 22: Statistische Auswertung von Temperaturschwankungen $2xSD$ über dem Mittelwert

4 Diskussion

Die Grundannahme der ersten Studie war, dass Veränderungen der Luftschadstoffkonzentrationen die Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Der Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf der Analyse der Feinstaubbelastung mit, je nach Partikelgröße, den Untergruppen PM₁₀ und PM_{2,5}. Die Ergebnisse zeigen, dass sich Erhöhungen der Feinstaubkonzentrationen signifikant und im Sinne einer erhöhten Inzidenz für ACS und MI auswirken. Im Monatsdurchschnitt zeigten vor allem die Wintermonate November bis Februar eine starke Erhöhung dieser Werte. Auch SO₂, Stickoxide und Kohlenmonoxid folgten einem ähnlichen Verlauf. Es ist anzunehmen, dass die Konzentrationen über ein Jahr gesehen alle einem bestimmten Prinzip folgen, sei es Wetter- und Temperaturabhängig oder auch Verkehrsabhängig zum Beispiel durch das Benutzen von Heizungen oder ein häufigeres Benutzen von Autos an kalten Tagen. Die Ozonkonzentration weist hingegen ein inverses Verhalten zu den anderen Luftschadstoffen auf. Neben PM₁₀ und PM_{2,5} konnte auch für SO₂, Stickoxide und CO eine signifikante Erhöhung des Risikos für ACS und MI gezeigt werden. Auffällig ist dabei eine starke Assoziation für NSTEMI bei nur teilweise signifikanter Assoziation für STEMI. Da sich die Veränderung der Konzentration der Schadstoffwerte für viele ähnlich von ihnen gleichsinnig verhält, kann man aus den hier gezeigten epidemiologischen Daten nicht eindeutig ableiten, welcher bzw. welche Schadstoffe für die erhöhten Inzidenzen verantwortlich ist. Eventuell könnte das Resultat durch eine Gesamtwirkung aller Stoffe auf den Organismus bedingt sein. Überraschend war das Ergebnis, dass eine höhere Konzentration von Ozon mit einer Senkung der Häufigkeit für ACS und MI verbunden ist.

In der Literatur werden verschiedene Mechanismen, die eine signifikante Erhöhung der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse vermitteln können, beschrieben. So werden eingeatmete Partikel mit der Entstehung von Entzündungsreaktionen assoziiert. Driscoll et al. haben 2006 beschrieben, dass inhalede Partikel eine inflammatorische Aktivierung des Organismus bewirken können. In weiterer Folge kann dies zur Bildung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen führen(19). Peters et al. haben gezeigt, dass es nach Aufnahme von Luftschadstoffen zu inflammatorischen Prozessen im Lungengewebe und als direkte Folge dieser Akut-Phase-Reaktion zu Veränderungen der rheologischen

Eigenschaften des Blutes kommt(20). Darüber hinaus kann die Aufnahme von Luftschadstoffen die autonome Funktion des Herzens beeinflussen. Höhere Schadstoffkonzentrationen können mit einer Veränderung der Herzfrequenz und Herzratenvariabilität verknüpft sein. Möglicherweise haben humorale Faktoren, als Antwort auf inflammatorische Prozesse, Auswirkung auf das autonome Nervensystem und die Herzaktion (22).

In Bezug auf gasförmige Bestandteile sind ähnliche pathophysiologische Mechanismen beschrieben. So sollen auch bei erhöhten CO-Konzentrationen inflammatorische Prozesse, welche verschiedene Entzündungsmediatoren freisetzen, die Koagulabilität des Blutes beeinflussen und eventuell eine Entstehung für Thromben begünstigen (32). Außerdem soll auch für Luftschadstoffe wie NO₂ eine inflammatorische Reaktion sowie oxidativer Stress als potentieller Mechanismus im Vordergrund stehen (56). Eine weitere Hypothese beschreibt das Vorkommen einer leichten Hypoxämie aufgrund einer geringeren Sauerstoffsättigung und das damit verbundene erhöhte Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen (57). Mulli et al. konnten zusätzlich noch eine Auswirkung von Luftschadstoffen, vor allem SO₂ und PM, auf den arteriellen Blutdruck nachweisen (58). Im Tierversuch konnte diesbezüglich eine Erhöhung des Endothelin-1-Spiegels gefunden werden. Dieser Umstand könnte eine Veränderung der Vasomotorik mit sich ziehen (59).

Ähnlich dem Ergebnis dieser Untersuchung, dass erhöhte O₃-Konzentrationen die Häufigkeit für MI senken, konnten auch Koken et al. eine negative Assoziation nachweisen. Di Filippo et al. erklären eine mögliche protektive Wirkung von Ozon durch eine verstärkte Bildung von „endothelial nitric oxide synthase“ (eNOS) und „endothelial progenitor cells“ (EPCs) (60). Im Gegensatz dazu zeigten Collart et al. vor kurzem ein nicht signifikantes Ergebnis in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der MI-Inzidenz und erhöhten O₃-Konzentrationen (61).

Weichenthal et al., die untersucht haben, ob die bei der Verbrennung von Biomasse entstandenen Schadstoffe (PM_{2,5}) mit der Häufigkeit von MI assoziiert sind, konnten einen signifikanten Anstieg des Risikos zeigen (62). Collart et al. bezogen sich in ihrer Arbeit auf die Kurzzeit-Effekte von Luftschadstoffen und konnten zeigen, dass NO₂ und PM₁₀, jedoch nicht O₃ Auswirkungen auf die

Inzidenz eines akuten MI haben. NO₂ zeigte dabei eine höhere Signifikanz als PM₁₀ (61).

Im Rahmen der Wetterstudie konnten im Gegensatz zur Umweltstudie nur sehr wenige signifikante Änderungen nachgewiesen werden. In Bezug auf Schneefall als Faktor für eine Risikoerhöhung bei ACS, MI und STEMI konnte in keiner Berechnungsvariante ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die Studienlage zu diesem Thema beschreibt jedoch durchaus Ergebnisse bei denen Kälte sehr wohl einen Einfluss auf die Inzidenz der genannten Diagnosen hat. Als Grundlage für diesen Zusammenhang wird in diesen Studien diskutiert, dass besonders im Winter ein Anstieg der MI-Häufigkeit zu erkennen ist. Potentielle Ursachen können eine Steigerung der Blutviskosität aber auch der bei Kälte erhöhte Blutdruck und die erhöhte Anzahl an Thrombozyten sein (44-46). In der hier vorgelegten Arbeit waren aber zumindest Niederschlagswerte >100ml positiv mit einer erhöhten ACS Inzidenz assoziiert. Somit bleibt weiterhin noch nicht geklärt ob Schnellfall bzw. Niederschlag bei extremer Kälte einen Einfluss hat. Mehrere Studien beschreiben die vasokonstriktorische Wirkung von Kälte auf bereits vorgeschädigte Gefäße. Außerdem kann Kälte die Infektanfälligkeit erhöhen und Entzündungsreaktionen hervorrufen, welche Einfluss auf die Hämostase nehmen. Auch hier könnte die Bildung von Thromben wahrscheinlicher sein (49). Hinsichtlich des Schneeschaufelns bzw. der allgemeinen körperlichen Aktivität bei niedrigen Temperaturen sollen niedrige Temperaturen und körperliche Arbeit die myokardiale Arbeit erhöhen und gleichzeitig den Blutfluss verringern. Bei Patientinnen und Patienten mit Stenosen welche den koronaren Blutfluss bereits limitieren kann das gravierende Folgen haben und das Risiko für eine ischämische Herzerkrankung erhöhen (63).

Im Vergleich konnten andere neuere Studien in Bezug auf eine Assoziation zwischen MI und Schneefall signifikante Ergebnisse zeigen. Während Auger et al. zeigten, dass nicht nur die Menge, sondern auch die Dauer des Schneefalles eine Auswirkung auf die Häufigkeit für MI, vor allem bei Männern, hat (64), konnten Honda et al. verdeutlichen, dass niedrige Außentemperaturen insbesondere bei Frauen und älteren Menschen mit häufigerem Auftreten von MI assoziiert sind (65).

Limitationen

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in beiden Studien hat mit über 18.000 einen gegenüber zuvor publizierten Studien sehr großen Umfang. Trotzdem müssen die lokalen Gegebenheiten mitberücksichtigt werden, die die Aussagekraft prinzipiell schmälern könnten. So befanden sich die Messstationen für die Luftwerte und auch für die Wetterdaten im Raum Graz. Die Patienten jedoch kamen aus den gesamten umliegenden Regionen der Steiermark. Vereinzelt befanden sich auch Patientinnen und Patienten aus weiter entfernten Regionen im Patientengut. Es ist also anzunehmen, dass nicht alle diese Patienten den gleichen Luft- und Wettervoraussetzungen ausgesetzt waren. Außerdem wurde als Bezugsdatum das Datum der Katheterisierung gewählt. Die kardiologischen Leitlinien lassen aber beim NSTEMI-ACS (NSTEMI und iAP) eine Herzkatheteruntersuchung bei stabilem klinischen Verlauf innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn zu. In diesem Rahmen ist bei verzögerten Eingriffen die taggenaue Zuordnung nicht möglich, da für diese Studie nicht die Daten hinsichtlich des Beschwerdebegins durchgehend vorlagen.

5 Literaturverzeichnis

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
3. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*: Springer-Verlag; 2011.
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
5. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013;127(24):2452-7.
6. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network. 2017.
7. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
8. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ (Clinical research ed).* 1998;316(7137):1043-7.
9. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2004(1):Cd003041.
10. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology.* 2012;110(7):968-70.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
12. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Archives of internal medicine.* 1992;152(7):1490-500.
13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345-61.

14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364-79.
15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2215-22.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9349):1903-13.
17. Organization WH, UNAIDS. Air quality guidelines: global update 2005: World Health Organization; 2006.
18. Finkelstein JN, Johnston C, Barrett T, Oberdorster G. Particulate-cell interactions and pulmonary cytokine expression. *Environmental health perspectives*. 1997;105 Suppl 5:1179-82.
19. Driscoll KE, Carter JM, Hassenbein DG, Howard B. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. *Environmental health perspectives*. 1997;105(Suppl 5):1159-64.
20. Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet (London, England)*. 1997;349(9065):1582-7.
21. Peters A, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men. Results from the MONICA–Augsburg Study. *European Heart Journal*. 2001;22(14):1198-204.
22. Pope CA, 3rd, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *American heart journal*. 1999;138(5 Pt 1):890-9.
23. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103(23):2810-5.
24. Cendon S, Pereira LA, Braga AL, Conceicao GM, Cury Junior A, Romaldini H, et al. Air pollution effects on myocardial infarction. *Revista de saude publica*. 2006;40(3):414-9.
25. Poloniecki JD, Atkinson RW, de Leon AP, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(8):535-40.
26. Sharovsky R, César LAM, Ramires JAF. Temperature, air pollution, and mortality from myocardial infarction in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37:1651-7.
27. Linn WS, Szlachcic Y, Gong H, Jr., Kinney PL, Berhane KT. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environmental health perspectives*. 2000;108(5):427-34.
28. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Best TL, Neller AH, Petroeschevsky AL, et al. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environmental health perspectives*. 2006;114(7):1018-23.

29. Ruidavets JB, Cournot M, Cassadou S, Giroux M, Meybeck M, Ferrieres J. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111(5):563-9.
30. Wachter H, Hausen A, Reibnegger G. *Chemie in der Medizin*: Walter de Gruyter; 2014.
31. Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, Elosua R, Berglind N, D'Ippoliti D, et al. Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2006;63(12):844-51.
32. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP, Lugg MM, et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environmental health perspectives*. 2002;110(12):1247-52.
33. Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann HE. Activation of the Autonomic Nervous System and Blood Coagulation in Association with an Air Pollution Episode. *Inhalation toxicology*. 2000;12 Suppl 2:51-61.
34. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8943):176-8.
35. Suh HH, Bahadori T, Vallarino J, Spengler JD. Criteria air pollutants and toxic air pollutants. *Environmental health perspectives*. 2000;108(Suppl 4):625-33.
36. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation*. 2002;105(13):1534-6.
37. Delaunois A, Segura P, Montano LM, Vargas MH, Ansay M, Gustin P. Comparison of ozone-induced effects on lung mechanics and hemodynamics in the rabbit. *Toxicology and applied pharmacology*. 1998;150(1):58-67.
38. Pope CA, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):339-45.
39. Brauner EV, Moller P, Barregard L, Dragsted LO, Glasius M, Wahlin P, et al. Exposure to ambient concentrations of particulate air pollution does not influence vascular function or inflammatory pathways in young healthy individuals. *Particle and fibre toxicology*. 2008;5:13.
40. Mills NL, Tornqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Soderberg S, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(11):1075-82.
41. Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(3 Pt 1):981-8.
42. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3043-51.
43. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(6):935-42.
44. Thompson DR, Pohl JE, Tse YY, Hiorns RW. Meteorological factors and the time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. *International journal of biometeorology*. 1996;39(3):116-20.

45. Nitenberg A, Chemla D, Antony I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):115-23.
46. Janardhanan R, Henry Z, Hur DJ, Lin CM, Lopez D, Reagan PM, et al. The snow-shoveler's ST elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;106(4):596-600.
47. Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, et al. *Physiologie*. 7. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014.
48. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1984;289(6456):1405-8.
49. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8895):435-9.
50. Amiya S, Nuruki N, Tanaka Y, Tofuku K, Fukuoka Y, Sata N, et al. Relationship between weather and onset of acute myocardial infarction: can days of frequent onset be predicted? *Journal of cardiology*. 2009;54(2):231-7.
51. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *Jama*. 1999;281(10):921-6.
52. Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchel JF, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *Jama*. 1999;282(18):1731-6.
53. Chevalier L, Hajjar M, Douard H, Cherief A, Dindard JM, Sedze F, et al. Sports-related acute cardiovascular events in a general population: a French prospective study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16(3):365-70.
54. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(6):1946-52.
55. Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(23):1684-90.
- n56. Zanolotti A, Schwartz J. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *Journal of epidemiology and community health*. 2006;60(10):890-5.
57. DeMeo DL, Zanolotti A, Litonjua AA, Coull BA, Schwartz J, Gold DR. Ambient air pollution and oxygen saturation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(4):383-7.
58. Ibaldo-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *American Journal of Public Health*. 2001;91(4):571-7.

59. Bouthillier L, Vincent R, Goegan P, Adamson IYR, Bjarnason S, Stewart M, et al. Acute Effects of Inhaled Urban Particles and Ozone : Lung Morphology, Macrophage Activity, and Plasma Endothelin-1. *The American Journal of Pathology*. 1998;153(6):1873-84.
60. Di Filippo C, Luongo M, Marfella R, Ferraraccio F, Lettieri B, Capuano A, et al. Oxygen/ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2010;382(3):287-91.
61. Collart P, Dramaix M, Leveque A, Coppieters Y. Short-term effects of air pollution on hospitalization for acute myocardial infarction: age effect on lag pattern. *International journal of environmental health research*. 2017;27(1):68-81.
62. Weichenthal S, Kulka R, Lavigne E, van Rijswijk D, Brauer M, Villeneuve PJ, et al. Biomass Burning as a Source of Ambient Fine Particulate Air Pollution and Acute Myocardial Infarction. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2017;28(3):329-37.
63. Manou-Stathopoulou V, Goodwin CD, Patterson T, Redwood SR, Marber MS, Williams RP. The effects of cold and exercise on the cardiovascular system. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(10):808-20.
64. Auger N, Potter BJ, Smargiassi A, Bilodeau-Bertrand M, Paris C, Kosatsky T. Association between quantity and duration of snowfall and risk of myocardial infarction. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017;189(6):E235-e42.
65. Honda T, Fujimoto K, Miyao Y. Influence of weather conditions on the frequent onset of acute myocardial infarction. *Journal of cardiology*. 2016;67(1):42-50.