

Aus dem Bereich Neurologie

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Einfluss der Luftqualität auf den Schlaganfall

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

Lynn Joan Lohmann

Aus der neurologischen-Klinik,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Klaus Faßbender

Tag der Promotion: 08.08.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Faßbender

Prof. Dr. Robert Bals

Für meine Eltern und für Jules

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	10
2.1 Schlaganfall.....	11
2.2 Pathophysiologie	12
2.3 Epidemiologie	13
2.4 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls	15
2.4.1 Infarkttypen nach Verlauf.....	15
2.4.2 Infarkttypen nach Morphologie.....	15
2.5 Ätiologie.....	16
2.6 Risikofaktoren	17
2.7 Zusammensetzung der Luft.....	18
2.8 Luftschadstoffe.....	18
2.8.1 Kohlenstoffmonoxid	19
2.8.2 Stickstoffoxide	19
2.8.3 Ozon.....	21
2.8.4 Feinstaub.....	22
2.8.5 Schwefeldioxid	23
2.9 Einfluss des Wetters auf die Luftqualität.....	24
2.10 Beurteilung der Luftqualität	25
2.10.1 WHO-Luftqualitätsrichtwerte.....	25
2.11 Ziele der Dissertation	26
3. Material und Methoden.....	27
3.1 Das Studiendesign.....	27
3.2 Erhebung der Luftqualitätsparameter	27
3.3 Erhebung der Patientendaten.....	28
3.4 Statistische Auswertung	29
3.4.1 Deskriptive Analyse	30
3.4.2 Statistische Analyse	31
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Ergebnisse der deskriptiven Analyse.....	33
4.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	33
4.1.2 Einfluss der Luftqualitätsparameter	35
4.2 Ergebnisse der statistischen Analyse	41
4.2.1 Einfluss der Luftqualitätsparameter	41
4.2.2 Grafik der gemittelten Werte.....	55
4.2.3 Ergebnisse der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse	57

4.2.4	Ergebnisse der Subgruppenanalyse der ICD-10-Diagnosegruppen	59
5.	Diskussion	63
5.1	Statistische Auswertung	63
5.1.1	Multiples Testproblem	64
5.2	Das Patientenkollektiv	64
5.3	Einfluss der Luftqualitätsparameter	65
5.3.1	Einfluss langfristiger Luftschadstoff-Exposition auf das Schlaganfallrisiko	70
5.3.2	Einfluss der Luftqualitätsparameter der ICD-10-Subgruppenanalyse	72
5.4	Ausblick	73
6.	Literaturverzeichnis	75
7.	Publikationsverzeichnis	84
8.	Danksagung	85
9.	Lebenslauf	86

1. Zusammenfassung

Einleitung

Luftverschmutzung ist eine der größten Umweltbedrohungen für die menschliche Gesundheit. Bekannt ist, dass die Luftschadstoffe die menschliche Gesundheit in Form von vermehrten kardiovaskulären Ereignissen und der Verschlechterung bestehender Erkrankungen wie Asthma oder COPD beeinflussen kann. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen auch auf Zusammenhänge der Luftschadstoffe und einem erhöhten Schlaganfallrisiko hin. Die bisherigen Studien sind jedoch oft widersprüchlich und weisen teilweise diskrepante Ergebnisse auf. Dies könnte möglicherweise Folge des Multiplen-Testproblems sein, da eine hohe Zahl statistischer Tests mit nur einem Datensatz durchgeführt wurde. Ziel dieser Studie war es retrospektiv an vier Krankenhäusern der Maximalversorgung in einer vergleichbaren Region den Einfluss der Luftverschmutzung auf die Häufigkeit des Schlaganfalls und dessen ICD-10-Subgruppen zu untersuchen.

Material und Methoden

In dieser explorativen, retrospektiven, multizentrischen Studie wurden alle Patienten, die sich in dem Zeitraum vom 01.01.2000 in Kaiserslautern, vom 01.01.2010 in Homburg und Mainz, sowie vom 01.01.2011 in Saarbrücken bis jeweils zum 31.12.2020 in der Notaufnahme der jeweiligen Zentren mit einem Schlaganfall vorstellten, in die Studie aufgenommen. Es erfolgte eine statistische Aufarbeitung der vier Zentren mit den vom Deutschen Wetterdienst zur Verfügung gestellten Daten der sieben Luftqualitätsparameter CO, NO, NO₂, O₃, PM₁₀, PM_{2,5} und SO₂. Dabei wurde zur Berücksichtigung eines zeitlich verzögerten Einflusses der Luftparameter auf die Schlaganfallhäufigkeit die letzten vier Tage berücksichtigt. Die statistische Auswertung erfolgte linear sowie nicht linear. Zusätzlich erfolgte auch eine Subgruppenanalyse nach ICD-10-GM, sowie eine getrennte Analyse der männlichen und weiblichen Bevölkerung.

Ergebnisse

Bei keinem einzigen der untersuchten Parameter zur Luftverschmutzung konnte bezüglich des Risikos des Auftretens eines Schlaganfalls ein an allen untersuchten vier Standorten signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Es zeigten sich lediglich Trends oder aber Signifikanzen, die nur an einzelnen Standorten nachgewiesen werden konnten. Steigende CO, NO und NO₂ Belastung erhöhten tendenziell das Schlaganfallrisiko, wobei steigende O₃ Werte eher das Schlaganfallrisiko verminderten. Steigende PM₁₀ und PM_{2,5} Belastung erhöhte signifikant das Risiko intrazerebraler Blutungen in Saarbrücken. Die ICD-10-GM-Subgruppenanalyse ergab bei der Betrachtung aller Standorte keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse.

Diskussion

In unserer Untersuchung konnten wir keinen durchgängig signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Parameter zur Luftverschmutzung und dem Schlaganfallrisiko feststellen. Es fand sich lediglich ein Trend bei erhöhten CO, NO und NO₂- Werten hinsichtlich einer Risikoerhöhung, sowie bei O₃ bezüglich einer Risikoreduktion des Schlaganfalls.

Die beobachteten fehlenden oder nur sehr geringen Effekte sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich die Luftqualität in den letzten Jahren in Deutschland deutlich verbessert hat und im internationalen Vergleich insgesamt als gut bezeichnet werden kann. Die Luftverschmutzung ist insbesondere in zahlreichen Entwicklungsländern teilweise deutlich höher als in Deutschland, so dass unsere Studienergebnisse nur für Länder mit einer vergleichbaren Luftqualität gelten. Es ist zudem denkbar, dass bestimmte Risikogruppen, die zum Beispiel an viel befahrenen Straßen wohnen oder entsprechende Vorerkrankungen aufweisen, einem relevant erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt sind. Dies konnte im Rahmen dieses Studiendesign jedoch nicht gezielt untersucht werden. Zudem ist zu bedenken, dass in dieser Studie nur der Einfluss mäßiggradiger Schwankungen der Schadstoffkonzentrationen auf die Schlaganfallhäufigkeit untersucht wurde.

Zusammenfassend sprechen unsere Studienergebnisse dafür, dass die Luftverschmutzung in Deutschland bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls keinen klinisch relevanten Einfluss hat.

Influence of air quality on stroke

Introduction

Air pollution is a global challenge and is perceived as one of the leading environmental threats to human health. The impact for the development of strokes has not yet been sufficiently investigated. It is known that air pollutants can affect human health in form of increased cardiovascular events and exacerbation of chronic diseases like asthma and COPD. Current research findings also indicate a possible link between air pollutants and an increased risk of stroke. However, the recent studies are often inconsistent and sometimes show contradictory results. This could possibly be a consequence of the multiple testing problem, as many statistical tests were performed with only one data set. The aim of this study was to retrospectively investigate the influence of air pollution on the incidence of stroke and its ICD-10 subgroups at four maximum-care hospitals located in a similar region.

Material and methods

In this explorative, retrospective, multicenter study, all patients who had a stroke and were submitted to the emergency department in the period from 01/01/2000 in Kaiserslautern, 01/01/2010 in Homburg and Mainz, and from 01/01/2011 in Saarbrücken until 31/12/2020 were included in the study. A statistical analysis of the four maximum care centers was carried out using the data provided by the German Weather Service for the seven air quality parameters CO, NO, NO₂, O₃, PM₁₀, PM_{2,5} and SO₂. The last four days before the event were considered to assess a possible delayed influence of the air parameters on the stroke frequency. The statistical analysis was carried out in linear and non-linear models. Additionally, a subgroup analysis according to ICD-10-GM and a separate analysis of the male and female population were conducted.

Results

There was no significant effect regarding the risk of stroke occurrence for any of the air pollution parameters at all four locations. We could detect trends for individual parameters and were able to find significances. These however, could only be proven at individual locations. Increasing CO, NO and NO₂ levels tended to increase the risk of stroke, while increasing O₃ levels tended to reduce the risk of stroke. In Saarbrücken a significant correlation between increased PM₁₀ and PM_{2,5} exposure and an increased risk of intracerebral hemorrhage occurred in the subgroup analysis. The ICD-10-GM subgroup analysis showed no clear significant results for all four locations.

Discussion

In our study, we were unable to establish a clear, significant correlation between the air pollution parameters and the risk of stroke. There was a trend for increased CO, NO and NO₂ values leading to an increased risk, while for O₃ higher values tended to reduce the risk of stroke.

The lack of or only very small effects observed are probably due to the fact that the air quality in Germany has improved significantly in recent years and can be described as good compared to other countries. In many developing countries air pollution is often significantly higher than in Germany, meaning that our study results only apply to countries with comparable air quality. It is also possible that certain risk groups, for example those who live near busy roads or have corresponding pre-existing disease, may have an increased risk of stroke. However, this could not be specifically investigated in this study design. It should also be considered that this study only investigated the influence of moderate fluctuations in pollutant concentrations on stroke frequency.

To summarize, our study results suggest that air pollution in Germany has no clinically relevant influence on the incidence of stroke.

2. Einleitung

Luftverschmutzung stellt eine immer größer werdende Herausforderung an die Menschen, die Umwelt und Politik dar. Es ist bekannt, dass Luftverschmutzung die Gesundheit beeinflussen und Schäden in Form von Herz- und Lungenerkrankungen hervorrufen kann. Aktuell ist der Einfluss der Luftschadstoffe auf neurologische Erkrankungen wie den Schlaganfall zunehmend Gegenstand der aktuellen Forschung. Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Luftverschmutzung für etwa eine halbe Million frühzeitiger Todesfälle in Europa verantwortlich. Weltweit sterben jährlich mehrere Millionen Menschen an den Folgen der Luftverschmutzung und es wird als eine der führenden Umweltgefährdungen der menschlichen Gesundheit wahrgenommen. Im Jahre 2019 lebten über 99% der Bevölkerung in Gebieten, welche die Richtlinien der WHO Air Quality Guidelines überschritten. Die Entwicklungs- und Schwellenländer waren dabei am stärksten betroffen (Weltgesundheitsorganisation. (2016). Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. Geneva, Schweiz).

Sowohl das Verbrennen, als auch der Abbau fossiler Brennstoffe erhöhen die Luftschadstoffemissionen und sind auch entscheidend für den Klimawandel verantwortlich. Dies verdeutlicht, wie sehr sich beide Prozesse gegenseitig beeinflussen. So führen Luftschadstoffe aufgrund der atmosphärischen Prozesse zu kühlenden oder wärmenden Effekten auf das Klima. Ebenfalls führen Veränderungen des Klimawandels in Form erhöhter Temperaturen oder veränderten meteorologischen Bedingungen zu höheren Schadstoffkonzentrationen. Eine Reduktion der Emissionswerte könnte folglich auch den Klimawandel kurz- als auch langfristig positiv beeinflussen.

Die zunehmenden weltweiten gravierenden gesundheitlichen Schäden durch Luftverschmutzung sowie die zunehmenden weltweiten negativen klimatischen Veränderungen durch Luftverschmutzung auf der Erde legen die Dringlichkeit der Reduktion der Luftschadstoffe hin zu einer gesünderen, schadstoffärmeren Luft nahe. Hierbei handelt es sich um eines der aktuellsten und brisantesten Themen der Gegenwart.

2.1 Schlaganfall

Das menschliche Gehirn macht bei einer Körpermasse von ca. 2% etwa ein Fünftel des Grundumsatzes beim erwachsenen Menschen aus (PULIDO, RYAN, 2021). Folglich hat das Gehirn einen sehr hohen Energiebedarf. Ein Großteil der Leistung des Gehirns wird zur Generierung von Aktionspotenzialen benötigt (HALLERMANN et al., 2012). Das Gehirn deckt seine Energieversorgung fast ausschließlich durch Glukose, sodass dieser Energieträger für eine normale Hirnfunktion essenziell ist. Der Energievorrat reicht dabei nur kurzzeitig aus, sodass das Gehirn wenige Energiereservoirs hat und von einer dauerhaften Sauerstoffversorgung und Versorgung mit Energieträgern abhängig ist. Diese werden durch den zerebralen Blutfluss geliefert. Ein Sauerstoff- und Nährstoffmangel aufgrund einer kardialen oder zerebrovaskulären Störung führt innerhalb kurzer Zeit zu neurologischen Funktionsstörungen (GORELICK et al., 2017). Eine länger andauernde Mangelversorgung kann zu einem Schlaganfall führen. Ein Schlaganfall bezeichnet ein akut einsetzendes neurologisches Defizit, aufgrund einer zerebralen Ischämie oder Hirnblutung. Andere Bezeichnungen sind Stroke, Apoplex, Hirnschlag und zerebrovaskulärer Insult. Die oben genannten Bezeichnungen finden dabei für unterschiedliche neurologische Erkrankungen Gebrauch. Dabei ist deren wichtigste Gemeinsamkeit die plötzlich einsetzende Symptomatik aufgrund einer Durchblutungsstörung, welches sich nicht auf eine gestörte Erregbarkeit der Neurone zurückführen lässt und sich auf das Gehirn begrenzt. Schlaganfälle führen je nach der betroffenen Hirnregion zu Störungen und Ausfällen verschiedener Körperfunktionen. Häufig bleiben dauerhafte Behinderungen, weswegen der Schlaganfall auch gesellschaftlich eine große Herausforderung darstellt (OVBIAGELE et al., 2013; TOWFIGHI, SAVER, 2011). Auch, wenn sich die Sterblichkeit des Schlaganfalls in den letzten Jahren deutlich reduziert hat, gehört der Schlaganfall welt- und deutschlandweit zu den häufigsten Todesursachen (KOCH-INSTITUT, 2015).

2.2 Pathophysiologie

Eine starke Reduktion der Hirndurchblutung im Rahmen eines Insults führt zur Entwicklung von neuronalen Schäden, welche schließlich aufgrund der Anoxie zu Apoptose oder neuronalen Zelltod führen. Im sogenannten Infarktkern ist das Gewebe irreversibel geschädigt. Bei anhaltender Ischämie vergrößert sich dieser Infarktkern. In Abhängigkeit von der kollateralen Blutversorgung entsteht eine als Penumbra bezeichnete an den Infarktkern angrenzende Region. Die Penumbra kann sich bei einer Verbesserung der Durchblutung auch nach Stunden erholen. Die Zellen sind im Unterschied zu denen im Infarktkern meist nur reversibel geschädigt. Dieses Gewebe wird als „tissue-at-risk-of-infarction“ bezeichnet und ist therapeutisch Ziel der Behandlung, da das Gewebe trotz Ischämie vor dem irreversiblen Zelltod gerettet werden kann. Dauert die Ischämie jedoch zu lange an, führt dies aufgrund eines Membranversagens ebenfalls zu irreversibler Schädigung.

Unterschieden wird der ischämische Schlaganfall vom hämorrhagischen Schlaganfall. Der Hirninfarkt oder auch ischämische Schlaganfall macht ca. 80-85% der Schlaganfälle aus und entsteht durch einen Verschluss der großen Hirnarterien. Ursächlich sind unter anderem atherosklerotisch verengte Gefäße der Hals- und Hirschlagader sowie mit dem Blutstrom weitergeleitete Gerinnsel, die als Thrombembolus bezeichnet werden. Bei einer kardialen Thrombembolie entsteht der Embolus in den Herzkranzgefäßen oder Vorhöfen und lagert sich im Gehirn ab. Häufige Ursachen der kardialen Thrombembolie sind Vorhofflimmern und Herzrhythmusstörungen. Der Verschluss der Hirnarterien durch einen Thrombus oder Embolus führt aufgrund der Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen zur fokalen Ischämie. Das daraus entstehende neurologische Defizit lässt sich meist einem arteriellen Stromgebiet zuordnen. Die häufigste Infarktlokalisation ist die A.cerebri media. Oftmals treten eine Halbseitenlähmung sowie Sprach- und Sehstörungen auf. Der Schlaganfall kann sich jedoch auch mit unspezifischen Symptomen wie Schwindel und Bewusstseinstrübung darstellen. Daher muss jedes neu und innerhalb von Sekunden aufgetretene neurologische Defizit als Notfall und als möglicher Schlaganfall behandelt werden.

In nur etwa 15-20% der Fälle wird ein Schlaganfall durch eine Hirnblutung ausgelöst. Auslöser für einen sogenannten hämorrhagischen Schlaganfall sind Blutungen kleiner Arterien in tieferen Hirnregionen, sogenannte intrazerebrale Blutungen (ICB) oder subarachnoidale Blutungen (SAB) durch Blutungen im mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum. Dieser äußerer Liquorraum liegt zwischen den beiden Hirnhäuten Pia mater und Arachnoidea mater. Der hämorrhagische Schlaganfall führt aufgrund der raumfordernden Wirkung des Blutes sowie des Fehlens des Blutes in den angrenzenden Hirnregionen zu Ischämien. Die Nervenzellen werden zusätzlich zur Ischämie oftmals durch den Druck und der neurotoxischen Wirkung des Blutes geschädigt. Die ICB ist etwas häufiger Auslöser eines hämorrhagischen Schlaganfalles als die SAB. Patienten, die an einer SAB leiden, beklagen oftmals plötzlich auftretende stärkste holozepale Kopfschmerzen, die in den Nacken und Rücken ausstrahlen. Dieser Kopfschmerz wird aufgrund seiner Schmerzintensität

„Vernichtungskopfschmerz“ genannt. Oftmals haben die Patienten vegetative Begleitreaktionen, wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbrüche. Einige Patienten sind in der Vigilanz beeinträchtigt. Meist nimmt diese Vigilanzminderung aufgrund des im Verlauf steigenden intrakraniellen Druckes zu. Bei einigen der Patienten treten „Warning Leaks“ auf. Die Patienten haben einige Tage bis Wochen vor dem Insult starke Kopfschmerzen, die durch eine kleine sogenannte „Warnblutung“ ausgelöst werden. Insulte, die durch eine ICB ausgelöst werden, lösen abhängig von der Größe und der Lokalisation der Blutung neurologische Defizite aus. Anhand der Symptomatik und Klinik kann der hämorrhagische Schlaganfall nicht mit vollständiger Sicherheit vom ischämischen Schlaganfall unterschieden werden. Daher ist eine Bildgebung in Form eines cCT zum Blutungsausschluss, welches kurzzeitig nach Symptombeginn gemacht wird, von großer Wichtigkeit (YEW, CHENG, 2015), (MONTAÑO et al., 2021).

2.3 Epidemiologie

Zerebrovaskuläre Erkrankungen, zu denen der Schlaganfall als häufigstes Krankheitsbild zählt, gehören weltweit zu den zweithäufigsten und deutschlandweit zu der dritthäufigsten Todesursache (KOCH-INSTITUT, 2015). Die Neuerkrankungs- und Sterblichkeitsraten fallen aufgrund der sich immer verbessernden medizinischen Versorgung in den westlichen Ländern kontinuierlich (KUNST et al., 2011). Die absolute Zahl der Schlaganfälle nimmt aufgrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Alterung der Bevölkerung jedoch zu (FOERCH et al., 2008; TRUELSEN et al., 2006). Frauen erkranken häufiger an einem Schlaganfall als Männer, was auf die höhere Lebenserwartung der Frauen zurückzuführen ist. Die „altersspezifischen“ Inzidenzraten, welche die Zahl der Neuerkrankten einer bestimmten Altersgruppe bezogen auf die Gesamtzahl aller Personen der Altersgruppe beschreibt, sind bei den Männern höher als bei den Frauen. Bei beiden Geschlechtern steigen die altersspezifischen Inzidenzraten jedoch mit zunehmendem Alter steil an.

Die Lebenszeitprävalenz der Altersgruppe der 40- bis 79-Jährigen liegt derzeit bei 2,9%. Sie beschreibt den Anteil aller in Deutschland Lebenden, die einen Schlaganfall erlitten haben. Dabei steigt die Lebenszeitprävalenz mit zunehmendem Alter auf bis zu 6,3% bei den Frauen und 8,1% bei der männlichen Bevölkerung an (BUSCH et al., 2013). Die Global Burden of Disease (GBD) Studie im Jahre 2016 zeigte, dass das Lebenszeitrisiko einen Schlaganfall zu erleiden weltweit etwa 25% beträgt. Es ist davon auszugehen, dass das Lebenszeitrisiko aufgrund der steigenden Lebenserwartung weiterhin steigen wird. Je nach geografischer Lage variiert das Lebenszeitrisiko stark. Das höchste Risiko besteht in Ostasien mit 38,8% gefolgt von Zentraleuropa (31,7%) und Osteuropa (31,6%). Im östlichen Subsahara-Afrika ist das Lebenszeitrisiko eines Schlaganfalls mit 11,8% am niedrigsten (FEIGIN et al., 2018). Ebenfalls variiert die Schlaganfallhäufigkeit je nach sozialem Status. In den unteren sozialen Schichten erlitten Frauen und Männer häufiger einen Schlaganfall als in den höheren

sozialen Schichten (COX et al., 2006). Dies ist vermutlich auf Risikofaktoren, die in unteren sozialen Schichten ausgeprägter sind, zurückzuführen. Dies sind insbesondere Risikofaktoren, die mit dem eigenen riskanten Gesundheitsverhalten zusammenhängen, wie beispielsweise Tabakkonsum und Übergewicht (MARSHALL et al., 2015).

Schlaganfälle sind die Hauptursache für Behinderungen im Erwachsenenalter (KRISHNAMURTHI et al., 2020). Im Jahre 2017 waren Schlaganfälle in Europa für den Verlust von etwa sieben Millionen gesunder Lebensjahre verantwortlich. Man spricht von disability-adjusted life years sogenannten „DALYS“ (Wafa et al., 2020). Eine Studie der GBD Study des Jahres 2013 stellte fest, dass Luftverschmutzung für 16% der DALYS verantwortlich war (FEIGIN et al., 2016b).

Etwa ein Viertel der überlebenden Patienten weisen nach einem Schlaganfall schwere körperliche Funktionsstörungen auf. Die Patienten sind oftmals pflegebedürftig und erfordern Hilfe in den alltäglichen Aufgaben (WARD et al., 2005). 35,6% der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, benötigen im ersten Quartal nach Insult pflegerische Versorgung. Im Quartal vor dem Insult benötigten jedoch nur 16,8% der Betroffenen pflegerische Versorgung. Der stärkste Zuwachs innerhalb der Pflegestufen war in der Pflegestufe zwei mit etwa 10% (KOCH-INSTITUT, 2015), (CHRISTIAN GÜNSTER, 2011).

Die Behandlung von Schlaganfallpatienten erfordert sehr hohe finanzielle Mittel und stellt aufgrund der immer älter werdenden Population und des mit dem Alter steigenden Risikos einen Schlaganfall zu erleiden auch zukünftig große Anforderungen an die Gesundheitsversorgung da (LUENGO-FERNANDEZ et al., 2019; OVBIAGELE et al., 2013). Das prognostizierte Bevölkerungswachstum ist in den nächsten Jahrzehnten in Europa abnehmend, sodass die steigenden Kosten der gesundheitlichen Versorgung zukünftig von einer kleineren Gruppe getragen werden und auch eine große Herausforderung an die Gesellschaft darstellt (TRUELSEN et al., 2006).

2.4 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall wird nach der zehnten internationalen Klassifikation der WHO (ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) eingeteilt. In der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen (ICD-10: I60-69) ist der Schlaganfall die häufigste und wichtigste Erkrankung. Die Diagnose I63 der ICD-10 Klassifikation beschreibt den ischämischen Schlaganfall und die häufigste Schlaganfallform. Der ischämische Schlaganfall kann nach seinem zeitlichen Verlauf, sowie nach seiner Morphologie klassifiziert werden.

2.4.1 Infarkttypen nach Verlauf

Der Schlaganfall wird von einer transitorisch ischämischen Attacke unterschieden. Minderdurchblutungen, die weniger als 24 Stunden andauern, zunächst ohne sichtbare Folgen bleiben und nicht auf einen Parenchymschaden hinweisen, werden als transitorisch ischämische Attacke, kurz TIA bezeichnet. Eine TIA löst für einen geringeren Zeitraum aufgrund einer vorübergehenden Durchblutungsstörung ein neurologisches Defizit aus. Eine TIA geht oftmals einem zerebrovaskulären Insult voraus und wird daher als „Vorboten“ des Schlaganfalls bezeichnet. Diese passagere Durchblutungsstörung kann sich unter anderem als Parese, Schwindel, Sehstörung, sowie Aphasie bemerkbar machen (PANUGANTI et al., 2022).

2.4.2 Infarkttypen nach Morphologie

Morphologisch werden Territorialinfarkte, welche meist aufgrund eines embolischen Verschlusses entstehen und zu einem großen keilförmigen Defekt führen, von hämodynamisch-bedingten sowie lakunären Infarkten unterschieden. Bei hämodynamisch-bedingten Schlaganfällen führt eine Minderperfusion des Hirngewebes bei meist atherosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen zum Gewebsuntergang. Lakunäre Infarkte entstehen meist auf Basis einer atherosklerotischen Veränderung der kleinen Arterien und sind oft Folge eines langjährigen Hypertonus.

2.5 Ätiologie

Die Ätiologie des Schlaganfalls ist von großer Wichtigkeit, da dieses das jeweilige Behandlungsgesamtkonzept verändert und dessen Prognose und Therapie sowie die Sekundärprophylaxe beeinflusst (TIEDT et al., 2020). Die Ätiologie des hämorrhagischen Schlaganfalls unterscheidet sich dabei von der des ischämischen.

ICB entstehen meist primär aufgrund eines arteriellen Hypertonus oder bei insbesondere älteren Patienten aufgrund einer zerebralen Amyloidangiopathie. Hypertensive Blutungen treten dabei typischerweise im Bereich der Basalganglien, des Thalamus oder im infratentoriellen Bereich im Kleinhirn oder Pons auf. Man spricht von sogenannten „loco typico“ Blutungen, da die Blutungen in den oben genannten Hirnbereichen typisch für eine hypertensive Blutungsätiologie sind. Sekundäre ICB haben vielfältige Ursachen und können beispielsweise iatrogen durch eine antithrombotische Therapie oder durch Gefäßfehlbildungen, wie AV-Malformationen ausgelöst werden. SAB entstehen meist durch eine nicht traumatische Aneurysmaruptur und nur in etwa 15% der Fälle aufgrund von Gefäßveränderungen oder schweren Schädel-Hirn-Traumata.

Der ischämische Schlaganfall kann ätiologisch in verschiedene Subgruppen unterteilt werden (ADAMS et al., 1993). Diese Unterteilung des ischämischen Schlaganfalls in unterschiedliche Subgruppen ist von klinischer Relevanz, da die Häufigkeit der Rezidive sowie die Prognose innerhalb der Subgruppen variiert. In einer multizentrischen Studie der Universität Erlangen wurden die unterschiedlichen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls an den Kriterien der TOAST-Klassifikation angelehnt und bezüglich Mortalität, Inzidenz und dem Auftreten von Reinsulten untersucht. Die TOAST-Klassifikation wurde für eine namensgleiche klinische Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) entwickelt, welche den ischämischen Schlaganfall ätiologisch in unterschiedliche Gruppen einteilt. Dieses oft genutzte Klassifikationssystem unterscheidet die Gruppen: Makroangiopathie, kardial embolisch, Mikroangiopathie, andere Ätiologie sowie unklare Ätiologie. In dieser Studie waren Schlaganfälle kardioembolischer Genese die häufigste Ursache eines ischämischen Schlaganfalls. Die Patienten wiesen ein hohes Durchschnittsalter auf (>70 Jahre) und hatten verglichen mit den anderen Subgruppen eine schlechtere Prognose. Eine makroangiopathische Ursache war im mittleren Erwachsenenalter (45-70 Jahre) die häufigste Ursache. Die Patienten wiesen eine meist atherosklerotisch bedingte signifikante (>50%) Stenose oder einen Verschluss einer hirnversorgenden Arterie oder einer ihrer Abgänge auf. Diese Schlaganfallätiologie war hauptsächlich bei männlichen Patienten in Kombination mit Rauchen und erhöhtem Alkoholkonsum zu finden. Die Patienten dieser Subgruppe hatten die höchste Rate an Reinsulten sowie an vorherigen transitorisch ischämischen Attacken. In dieser Subgruppe scheint eine Sekundärprävention von großer Bedeutung zu sein, um die Rate an Reinsulten zu verringern. Eine mikroangiopathische Schlaganfallätiologie war mit der höchsten Rate an Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Übergewicht assoziiert. Die mikroangiopathische

Schlaganfallätiologie hatte unter allen Subgruppen die günstigste Prognose (GRAU et al., 2001; KOLOMINSKY-RABAS et al., 2001).

2.6 Risikofaktoren

Der Schlaganfall hat viele, meist beeinflussbare Risikofaktoren. Es ist von großer Wichtigkeit beeinflussbare Risikofaktoren zu eruieren, da so potenzielle Schlaganfälle vermieden werden können. Aufgrund der Häufigkeit und oftmals klinischen Schwere des Krankheitsbildes sind die Risikofaktoren für die Prävention eines erstmaligen Insultes sowie der Schlaganfallrezidive von großer Bedeutung. Die meisten Risikofaktoren sind hauptsächlich durch Lebensstiländerungen beeinflussbar (VIRANI et al., 2021). Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren gehören das Alter, das Geschlecht sowie eine genetische Prädisposition. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, ebenso steigt das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Alter stark an (BUSCH et al., 2013). Die Hälfte aller Schlaganfälle betrifft Patienten älter als 70 Jahre. Dennoch erleiden auch zunehmend jüngere Patienten einen Schlaganfall. Auch bei jüngeren Patienten haben die Risikofaktoren, welche ältere Patienten betreffen, einen großen Stellenwert (AIGNER et al., 2017). Viele Menschen haben mehr als einen Risikofaktor, welche oftmals miteinander interagieren und sich in ihrer Wirkung potenzieren. Etwa 90% der Schlaganfälle sind dabei auf beeinflussbare Risikofaktoren zurückzuführen (FEIGIN et al., 2016a; XAVIER et al., 2010). Diese werden jedoch zur Sekundärprophylaxe nach vorangegangenem Insult nicht ausreichend kontrolliert (HEUSCHMANN et al., 2020). Beispielhafte beeinflussbare Risikofaktoren sind Lebensstilfaktoren, wie abdominale Adipositas, Bewegungsmangel, Alkohol- und Nikotinabusus, sowie ungesunde Ernährung. Auch die arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern werden zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gezählt. Die genannten Lebensstilfaktoren begünstigen unter anderem die arterielle Hypertonie und durch Veränderung dieser Faktoren in Richtung gesünderer Lebensstiländerungen, könnten nicht beeinflussbare Faktoren, wie die genetische Prädisposition bedeutsam entschärft werden. Auch die Luftqualität beeinflusst die Mortalität einiger Erkrankungen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ebenfalls wird ein Einfluss dieser auf neurodegenerative Erkrankungen vermutet.

2.7 Zusammensetzung der Luft

Die Luft ist ein Gasgemisch, welches sich im Trockenem hauptsächlich aus Stickstoff und Sauerstoff zusammensetzt. Stickstoff hat einen Anteil von etwa 78% an der die Atmosphäre umgebenden Luft und Sauerstoff etwa einen Anteil von 21%. Der Anteil an Edelgasen und anderen Spurengasen, wie beispielsweise CO₂ beträgt weniger als 1 %. Neben den genannten Gasen enthält die Luft zusätzlich Wasserdampf, Staubpartikel, Schwefel- und Stickstoffverbindungen, Aerosole, Ozon, flüchtige organische Verbindungen (VOC) sowie in der Luft erzeugte Radikale. Zusätzlich zu diesen natürlichen Luftbestandteilen gibt es Luftbeimengungen menschlichen Ursprungs, welche langfristig die Zusammensetzung der Luft verändern können. Obwohl der Anteil der schädlichen Luftschadstoffe verhältnismäßig zu den Hauptbestandteilen der Luft sehr klein erscheint, haben sie sowohl für die Gesundheit des Menschen als auch für die Umwelt und das Klima einen großen Einfluss.

2.8 Luftschadstoffe

Derzeit führt der Einsatz und die Verbrennung fossiler Brennstoffe zur größten Freisetzung von Luftschadstoffemissionen. Führend dabei sind Kraftwerke, Industrie, Verkehr sowie die Landwirtschaft. Die gas- und kohlebetriebenen Kraftwerke machen einen großen Anteil der Stickoxidemissionen mit den beiden wichtigsten Verbindungen Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO₂) aus. Im Straßenverkehr werden große Mengen Stickoxide durch die mit Benzin und Diesel betriebenen Fahrzeuge freigesetzt. Zusätzlich führen auch Reifen- und Bremsenabriebe im Straßenverkehr zu Feinstaubfreisetzungen.

Erfreulicherweise sinken die Werte der Luftschadstoffe in Deutschland seit Jahren. Laut Daten des Bundesumweltamtes war zwischen den Jahren 1990 und 2020 ein deutlicher Rückgang von Schwefeldioxid und Stickstoffoxiden sowie Feinstaub Emissionen feststellbar. Die Schwefelverbindungen waren im Jahr 2020 verglichen mit dem Jahr 1990 um 96% gesenkt worden. Bei den Stickstoffoxiden waren es 66% und beim Feinstaub 60%. Zu der deutlichen Verbesserung der Luftparameter hat unter anderem der osteuropäische wirtschaftliche Umbau weg von der Braunkohle zu Steinkohle und Erdgas beigetragen. Ebenso haben strengere Emissionsgrenzwerte in den Industrien sowie die Energiewende zur Senkung der Schadstoffe geführt. Auch die Ausstattung der Kraftwerke und Autos mit Abgasreinigungsanlagen hat zur deutlichen Emissionsreduktion beigetragen (BUNDESAMT, 2022).

2.8.1 Kohlenstoffmonoxid

Kohlenstoffmonoxid entsteht überwiegend bei unvollständigen Verbrennungsprozessen von Treib- und Brennstoffen durch Sauerstoffmangel. Kohlenstoffmonoxid ist bei erhöhter Temperatur sehr reaktiv und verbrennt mit Sauerstoff zu Kohlenstoffdioxid. Hauptursache der Verbrennungsprozesse ist der Straßenverkehr und die Industrie. In hohen Konzentrationen wirkt es als starkes Atemgift, indem es sich an Hämoglobin bindet und den Sauerstofftransport verhindert.

2.8.2 Stickstoffoxide

Zu den Stickoxiden (NO_x) gehören Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO_2).

Stickstoffmonoxid wird zu großem Teil emittiert, tritt jedoch nicht weiträumig auf, da es schnell mit Sauerstoff und Ozon zu Stickstoffdioxid oxidiert wird. Stickstoffoxide entstehen bei Verbrennungsprozessen. Hauptursächlich sind dabei der Straßenverkehr sowie Verbrennungsprozesse in der Energieerzeugung. Insbesondere an verkehrsnahen Messstationen werden daher erhöhte Stickoxid Werte gemessen. Die Bevölkerung, die an den Ballungsgebieten wohnt, ist deshalb stärker betroffen als die im Umland lebende Bevölkerung. Stickstoffdioxid ist gering wasserlöslich und reizend insbesondere im Atemwegstrakt. Asthmatiker, Lungenkranke und auch Allergiker sind stärker von der reizenden Wirkung des Gases betroffen. Stickoxide sind mit mehreren gesundheitlichen Auswirkungen assoziiert, welche von den genannten Atemwegsreizungen bis hin zu einer erhöhten Mortalität reichen. Die Stickstoffoxid Emissionen sind im Verlauf der Jahre deutlich zurückgegangen. Ursächlich dafür ist die Reduktion des stadtnahen Verkehrs mittels Straßenverengungen, Tempolimits und vermehrten ÖPNV sowie weniger dieselbetriebenen Autos, welche hohe Mengen an Stickoxiden freisetzen.

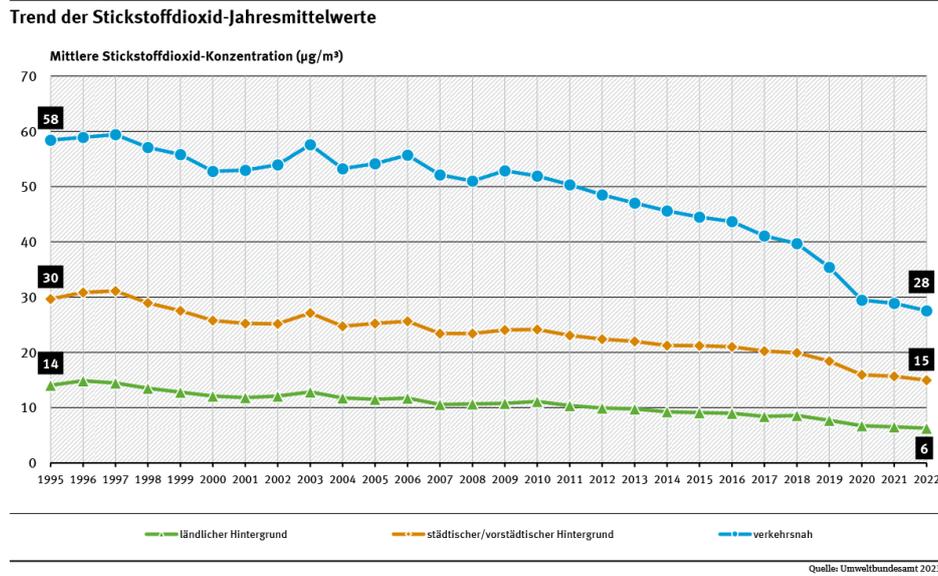


Abbildung 1: Stickstoffdioxid-Jahresmittelwerte der Jahre 1995 bis 2022 im ländlichen, städtischen und verkehrsnahen Hintergrund (UMWELTBUNDESAMT, 2023a)

Abbildung 1 veranschaulicht den Rückgang der Stickoxid Emissionswerte der letzten Jahre und zeigt die mittleren Stickstoffdioxid-Jahresmittelwerte verkehrsnah, städtisch und im ländlichen Hintergrund. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich und veranschaulicht die höheren Stickstoffdioxid-Konzentrationen in verkehrsnahen Gebieten im Vergleich zu ländlichen Gebieten.

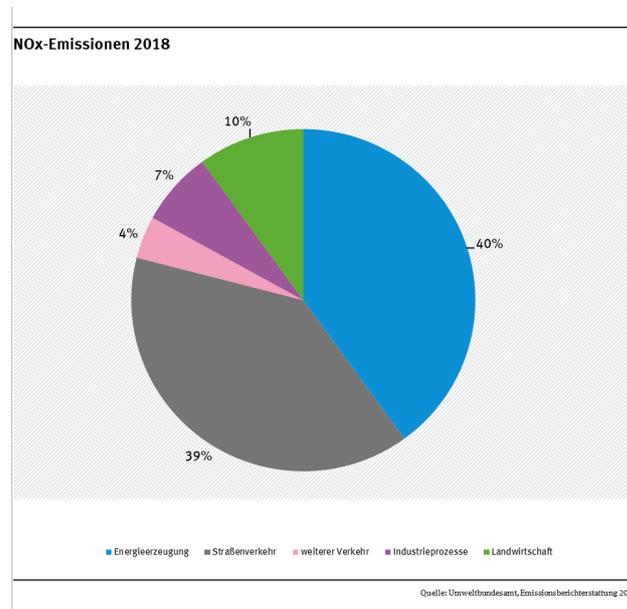


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der NO Emissionsquellen im Jahre 2018 (UMWELTBUNDESAMT, 2018)

Abbildung 2 veranschaulicht den prozentualen Anteil der Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid-Emissionsquellen im Jahr 2018. Mithilfe des Kreisdiagrammes wird verdeutlicht, dass die Energieerzeugung und der Straßenverkehr hauptursächlich für die Stickstoffemissionen sind. Ebenfalls trägt die Landwirtschaft nicht geringfügig zu der Schadstoffbelastung bei ebenso wie Industrieprozesse.

2.8.3 Ozon

Ozon wird verglichen mit anderen Luftschadstoffen nicht direkt emittiert, sondern bildet sich aus Vorläufersubstanzen unter Sonneneinstrahlung, weshalb es oftmals auch als sekundärer Schadstoff bezeichnet wird. Die Vorläufersubstanzen sind hauptsächlich Stickoxide, sowie flüchtige organische Verbindungen. Flüchtige organische Verbindungen stammen meist aus Lösemitteln und die Stickoxide aus dem Straßenverkehr oder Feuerungsanlagen. Somit sind diese Vorläufersubstanzen hauptsächlich anthropogenen Ursprungs. Insbesondere in den Randgebieten von Städten werden oftmals hohe Ozonwerte gemessen und nicht direkt in den Städten mit hohem Verkehrsaufkommen. Dies hat mit den komplexen photochemischen Prozessen zu tun und dem Abtransport der Vorläufersubstanzen mit dem Wind aus den Innenstädten hinaus. An heißen Sommertagen können durch die vermehrte Sonneneinstrahlung höhere Ozon Werte erreicht werden. Man spricht vom sogenannten Sommersmog, welcher mit Symptomen wie Kopfschmerzen, gereizten Atemwegen und Atembeschwerden einhergehen kann. Diese Symptome können sich bei körperlicher Anstrengung durch erhöhte Atemvolumina zusätzlich verstärken. Daher sollten gefährdete Personengruppen, wie Asthmatiker oder chronisch Lungenkranke Sport im Freien bei erhöhten Ozon Werten vermeiden. Ozon steht laut der MAK-Kommission (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) aufgrund seiner Reaktionsfreudigkeit im Verdacht krebserzeugend zu sein. Ab einem 1-Stunden-Ozonwert von über $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$, wird die Bevölkerung zu ihrem Schutz informiert und wie den oben beschriebenen Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt.

Während das oben beschriebene bodennahe Ozon giftig ist und zu den unerwünschten Wirkungen führt, absorbiert das in der Atmosphäre befindliche Ozon schädliches UV-Licht und ist von großer Wichtigkeit. Der atmosphärische Ozon Kreislauf wird aufgrund der Emissionen und des bodennahen Ozons stark gestört und führt zur Zerstörung der Ozonschicht, insbesondere an den Polen der Erde. Dies resultiert in einem Ozonabbau und einem verminderten schützenden Effekt der Atmosphäre vor zu starker UV-Strahlung.

2.8.4 Feinstaub

Feinstaub gehört zu den Schwebestäuben. Die Abkürzung PM stammte aus dem Englischen und steht für Particulate Matter. Der Name stammt daher, dass die Teilchen eine Weile in der Atmosphäre verweilen, bevor sie zu Boden sinken. Abhängig von dem Durchmesser der Teilchen wird die PM₁₀ Fraktion von der PM_{2,5} Fraktion unterschieden. Sind die Staubpartikel kleiner als 10 µm werden sie in die PM₁₀ Fraktion eingeteilt, wenn der Durchmesser kleiner als 2,5 µm ist in die PM_{2,5} und falls der Durchmesser kleiner als 1µm in die PM₁ Fraktion. Ebenfalls kann zwischen primären und sekundären Feinstaub unterschieden werden. Primärer Feinstaub wird direkt freigesetzt, wie beispielsweise bei Verbrennungsprozessen oder Emissionen aus Kraftfahrzeugen sowie bei natürlichen Prozessen wie zum Beispiel Bodenerosionen, Wald- und Buschfeuer sowie Vulkanausbrüchen. Insbesondere in Ballungsgebieten in Städten ist der Straßenverkehr eine bedeutende Emissionsquelle. Hier gelangen die Emissionen insbesondere durch Bremsen- und Reifenabrieb in die Atmosphäre. Im Gegensatz zum primären Feinstaub entsteht der sekundärer Feinstaub durch komplexe chemische Reaktionen in der Atmosphäre aus Vorläufersubstanzen, wie beispielsweise Schwefel- und Stickoxiden, Kohlenwasserstoff und Ammoniak. Je kleiner die Teilchen sind, desto größer ist deren Eindringtiefe in die Atemwege. PM₁₀ gelangt in die Nasenhöhle und Bronchien, wobei PM_{2,5} bis in die Bronchiolen und Alveolen eindringen kann. Die Partikel kleiner als 1µm können auch direkt in das Lungenparenchym und den Blutkreislauf gelangen. Die Symptome unterscheiden sich je nach Eindringtiefe der Teilchen und können von lokalen Schleimhautreizungen bis hin zu Epithelschädigungen der Lungenalveolen und Plaquebildung der Blutgefäße führen. Erfreulicherweise sind die Feinstaub Emissionen in den letzten Jahren deutlich gesunken. Dies ist unter anderem auf die Förderung erneuerbarer Energien, strengeren Emissionsstandards für Industrieanlagen und Fahrzeuge sowie verbesserten Abgasreinigungstechnologien zurückzuführen.

Die folgende Abbildung veranschaulicht die zeitliche Entwicklung der PM₁₀-Emissionen durch die Darstellung der PM₁₀-Jahresmittelwerte der Jahre 1995 bis 2022 im ländlichen, städtischen und verkehrsnahen Hintergrund.

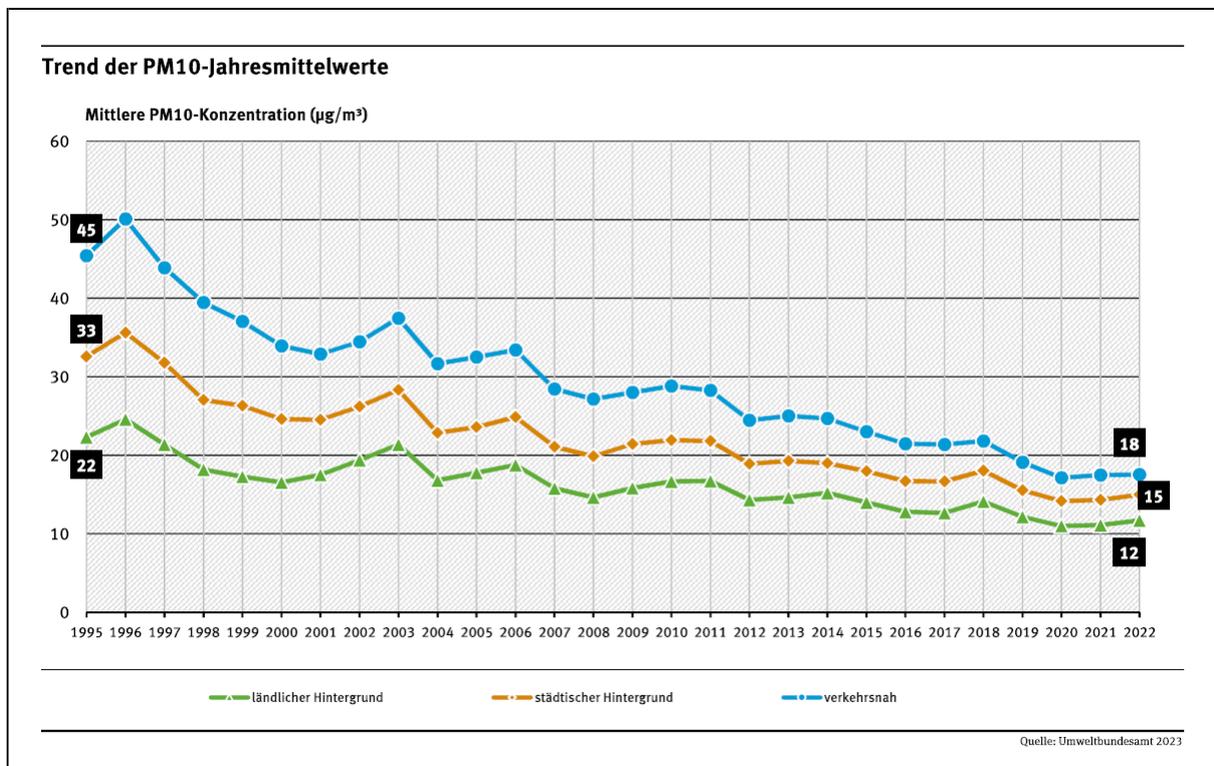


Abbildung 3: PM₁₀-Jahresmittelwerte der Jahre 1995 bis 2022 im ländlichen, städtischen und verkehrsnahen Hintergrund (UMWELTBUNDESAMT, 2020)

Abbildung 3 veranschaulicht deutlich den Rückgang der Feinstaub PM₁₀ Emissionswerte innerhalb der letzten Jahre. Ebenso wird in der Abbildung ersichtlich, dass im ländlichen Hintergrund zu allen Jahren niedrigere Werte als im verkehrsnahen Hintergrund gemessen wurden, was auf die oben beschriebene Schadstoffbelastung durch die Emission der Kraftfahrzeuge zurückzuführen ist. Dies wurde auch bei der Abbildung 1 der Stickstoffdioxid- Werte verdeutlicht und zeigt, dass der Straßenverkehr einen großen Einfluss auf die Schadstoffe hat.

2.8.5 Schwefeldioxid

Schwefeldioxid entsteht größtenteils bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe durch Oxidation des Schwefels im Brennstoff. Diese Verbrennungsprozesse finden unter anderem im Autoverkehr-, der Industrie, der Düngemittelherstellung, sowie der Stahl- und Metallherzeugung statt. Schwefeldioxid reizt die Schleimhäute und kann durch die Bildung von Schwefelsäure, einer Hauptkomponente des

sauren Regens, Böden und Gewässer versauern. SO_2 ist zudem stark reizend und kann zu gesundheitlicher Beeinträchtigung von Atemwegserkrankten führen. Die Werte sind in Deutschland im Laufe der Jahre stark rückläufig und Grenzwerte werden bundesweit eingehalten. Dies ist unter anderem auf verschärfte Anforderungen an die Abgasreinigung der Großfeuerungsanlagen und den Einsatz schwefelarmer Brennstoffe zurückzuführen.

2.9 Einfluss des Wetters auf die Luftqualität

Die Konzentration der Luftschadstoffe wird von den meteorologischen Bedingungen erheblich beeinflusst. Der Einfluss des Wetters auf die Luftschadstoffe unterscheidet sich bei den verschiedenen Schadstoffen. Einige Witterungsbedingungen führen zur Anreicherung der Schadstoffe und einige zu ihrem schnelleren Abtransport. Das Klima kann so die lokalen Emissionswerte entscheidend beeinflussen. Sogenannte Inversionswetterlagen führen beispielsweise zu einer geringeren Durchmischung der Luftschichten. Diese Wetterlagen, welche hauptsächlich im Winter auftreten, können dazu führen, dass die bodennahe Luftschicht kalt und nicht wie im Regelfall warm ist. Eine fehlende Durchmischung der Luftschichten aufgrund der schwereren kalten Luft führt zu einer Erhöhung der Schadstoffkonzentrationen. In diesem Zusammenhang spricht man aufgrund fehlender Verdünnungs- und Austauschprozessen von einer austauscharmen Wetterlage. Auch Niederschlag ist bedeutsam für die lokale Schadstoffkonzentration. Fehlender Niederschlag führt zu einer Anreicherung der Schadstoffe und erklärt, weshalb in trockenen Monaten die Werte teilweise erhöht sind. Auch die Windrichtung sowie Windgeschwindigkeit ist nicht zu vernachlässigen. Je nachdem von welchen Windrichtungen die Luftmassen stammen, sind die Schadstoffwerte unterschiedlich hoch. Die Windgeschwindigkeit führt dazu, dass die Schadstoffe schneller abtransportiert werden und die Luftschichten besser durchmischt werden, welches zu niedrigeren lokalen Konzentrationen führt, aber zu höheren Emissionswerten in entfernten Gebieten. Langsame Windgeschwindigkeiten hingegen führen zu geringeren Emissionswerten in der Entfernung bei höheren lokalen Schadstoffkonzentrationen. Die Entfernung der Luftschadstoffe aus der Atmosphäre, die Deposition, ist abhängig von beispielsweise Niederschlag und Luftfeuchte und unterscheidet sich je nach Schadstoff. Ebenfalls unterliegen einige der Luftschadstoffe, wie Stickstoffoxide und Ozon chemischen Umbauprozessen, welche stark witterungsabhängig sind. Ozon entsteht erst in der Atmosphäre und die benötigten chemischen Reaktionen sind von der Sonnenstrahlung und Temperatur abhängig. Da die Wetterbedingungen nicht die zu beeinflussende Variable darstellen ist es umso wichtiger die Konzentration der Schadstoffe so weit zu senken, sodass auch bei für die Schadstoffe ungünstigen Witterungsverhältnissen die Emissionen nicht die Grenzwerte überschreiten. Es ist zu erwarten, dass der Klimawandel die zukünftige Entwicklung der Luftverschmutzung maßgeblich durch veränderte Wind- und Niederschlagsmuster, sowie der Erhöhung bodennaher Temperatur beeinflusst.

2.10 Beurteilung der Luftqualität

Die Luftqualität kann mithilfe des Luftqualitätsindex bestimmt werden. Dieser errechnet sich aus den an den Stationen gemessenen Schadstoff Konzentrationen von O₃, NO₂ Stundenmittelwerten, sowie PM₁₀- und PM_{2,5}-Tagesmittelwerten. In der folgenden Abbildung gibt die jeweilige Indexfarbe an, welcher Schadstoff die schlechteste Luftqualität verursacht. Je nach Indexfarbe wird die Bevölkerung bei schlechten Luftqualitätsindex-Werten über Verhaltensempfehlungen informiert.

Tabelle 1: Berechnungsgrundlage Luftqualitätsindex (UMWELTBUNDESAMT, 2023b)

Index	Stundenmittel NO ₂ in µg/m ³	stündlich gleitendes Tagesmittel PM ₁₀ in µg/m ³	stündlich gleitendes Tagesmittel PM _{2,5} in µg/m ³	Stundenmittel O ₃ in µg/m ³
sehr schlecht	> 200	> 100	> 50	> 240
schlecht	101-200	51-100	26-50	181-240
mäßig	41-100	36-50	21-25	121-180
gut	21-40	21-35	11-20	61-120
sehr gut	0-20	0-20	0-10	0-60

2.10.1 WHO-Luftqualitätsrichtwerte

Im Jahre 2021 hat die WHO die Luftqualitätsrichtwerte aufgrund vieler neuer Erkenntnisse in der Wissenschaft und Forschung bezüglich Luftverschmutzung und deren gesundheitlichen Auswirkungen aktualisiert. Sie empfiehlt eine mittlere jährliche NO₂-Konzentration von höchstens 10 µg/m³, eine mittlere jährliche PM_{2,5}-Konzentration von maximal 5 µg/m³, sowie eine mittlere O₃-Konzentration während der Sommermonate von maximal 60 µg/m³. Verglichen zu den vorherigen Werten haben sich die Empfehlungen für die Grenzwerte der PM_{2,5}- und NO₂-Werte stark reduziert. Die PM_{2,5}-Grenzwerte haben sich von 10 µg/m³ auf die oben genannten 5 µg/m³ halbiert und die NO₂-Grenzwerte sogar geviertelt verglichen zu dem vorherigen Grenzwert von 40 µg/m³.

2.11 Ziele der Dissertation

Luftverschmutzung ist nach Bluthochdruck, Rauchen und schlechter Ernährung eine der wichtigsten Risikofaktoren für Krankheiten und Sterblichkeit weltweit (MURRAY et al., 2022).

Luftverschmutzung beeinflusst nicht nur die menschliche Gesundheit, sondern verursacht zudem enorme wirtschaftliche Kosten (TRUELSEN et al., 2006). Viele Luftschadstoffe sind klimawirksam, welches die Menschen vor großen Herausforderungen stellt und auch das Leben zukünftiger Generationen beeinflusst. Von den Folgen der Luftverschmutzung sind die Ältesten und vorerkrankten Menschen innerhalb der Bevölkerung am stärksten betroffen. Dies sowie die eigene Empfindlichkeit gegenüber den Schadstoffen, beeinflussen die Reaktion auf die Schadstoffe. Unmittelbare gesundheitliche Auswirkungen der Luftschadstoffe sind Reizungen des oberen Atemwegtraktes, Atemnot, Husten und Verschärfungen insbesondere aerodigestiver Erkrankungen wie Asthma. In der Literatur gibt es diverse Studien, welche einen Zusammenhang erhöhter Schadstoffe und chronischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Herz- und Lungenerkrankungen darlegen. Diskutiert wird zudem ein Einfluss der Schadstoffe auf neurodegenerative Erkrankungen, zu denen der Schlaganfall als bedeutendstes Krankheitsbild zählt. Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache, nach der koronaren Herzerkrankung. Es ist bekannt, dass verschiedene Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Alkohol- und Nikotinabusus das Schlaganfallrisiko beeinflussen. Nun gibt es auch in der Literatur zunehmend Hinweise darauf, dass sowohl eine kurzzeitige als auch längerfristige Schadstoffbelastung zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos führen kann.

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist mögliche Zusammenhänge zwischen den Luftparametern und der Anzahl der Schlaganfälle zu eruieren, um durch Vermeiden dieser luftbezogenen Risikofaktoren das Schlaganfallrisiko zu senken. Dies hätte bei demografisch alternder Bevölkerung und steigender Zahl der Schlaganfälle einen großen Einfluss auf das Gesundheitssystem und könnte auch wirtschaftlich bei weniger pflegebedürftigen Patienten zu einer Entlastung führen. Zusätzlich wird untersucht, ob sich der Einfluss der verschiedenen Parameter innerhalb der ICD-10 Subgruppen, sowie zwischen dem männlichen und weiblichen Patientenkollektiv unterscheidet und die Ergebnisse werden mit bisher erhobenen Daten und Literatur verglichen. Dies soll dazu beitragen, die Einflüsse der Luftparameter auf die Entstehung von Schlaganfällen besser zu verstehen und die aktuelle Datenlage für künftige Arbeiten verbessern.

3. Material und Methoden

3.1 Das Studiendesign

Zur Untersuchung meiner Fragestellung wurde eine Beobachtungsstudie durchgeführt. Dabei erfolgte die Erhebung der Patienten sowie Luftqualitätsparameterdaten retrospektiv und multizentrisch. Es wurden im Zeitraum vom 01.01.2000 in Kaiserslautern, vom 01.01.2010 in Homburg und Mainz sowie vom 01.01.2011 in Saarbrücken bis jeweils zum 31.12.2020 insgesamt 65.032 Patientendaten in die Studie aufgenommen. Diese Patienten wurden in den obengenannten Zeiträumen mit einem Schlaganfall in der Notaufnahme der jeweiligen Zentren vorstellig.

3.2 Erhebung der Luftqualitätsparameter

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Luftqualität und Schlaganfallhäufigkeit feststellen zu können, wurden die sieben Luftqualitätsparameter: Kohlenmonoxid (CO), Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂), Ozon (O₃), Feinstaub (PM₁₀ und PM_{2,5}) mit den Variablenamen PM₁ und PM₂ und Schwefeldioxid (SO₂) in dem zwanzigjährigen Zeitraum der Jahre 2000 bis 2020 erhoben. Dabei wurden die Mittelwerte der Luftschadstoffe pro Tag von stündlichen und halbstündlichen Aufzeichnungen gemessen. Die Messstationen befanden sich in Rheinland-Pfalz sowie im Saarland und wurden über die Abteilung Air Quality Assessment vom Umweltbundesamt zur Verfügung gestellt. Dabei handelte es sich um Daten der Messnetze des Bundes und der Länder. Für die Daten Kaiserslautern und Mainz wurden alle sechsundzwanzig Stationen aus Rheinland-Pfalz gewählt und für Homburg und Saarbrücken alle elf saarländischen Messstationen. Die Stationstypen der Messstationen waren Stadt, Vorstadt und Land und bei diesen Stationen jeweils Hintergrund, Verkehr und Industrie.

Die Luftschadstoffe wurden tabellarisch mithilfe von „Microsoft Excel 365“ nach Datum sortiert. Zusätzlich zum Schadstoff und der Stadt, in der dieser gemessen wurde, wurde der Stationsname, die Stationsumgebung, die Art der Station, sowie die Art der Auswertung zum Messwert angegeben. Als Einheit der Luftschadstoffe wurde bei Kohlenmonoxid mg/m³ und bei den anderen Schadstoffen µg/m³ gewählt.

3.3 Erhebung der Patientendaten

Die Bereitstellung der Patientendaten in den zuvor beschriebenen Zeiträumen erfolgte in Kaiserslautern über das Krankenhausinformationssystem (KIS) des Westpfalz-Klinikums der Controlling Abteilung. In den Universitätskliniken Mainz und Homburg, sowie im Klinikum Winterberg in Saarbrücken erfolgte die Bereitstellung der Daten ebenfalls über deren jeweiligen Controlling Abteilungen. Zur retrospektiven Erfassung wurden alle Patienten, die sich mit einem Schlaganfall in den jeweiligen Zeiträumen in der Notaufnahme der Kliniken vorstellten, rekrutiert. Um in das Patientenkollektiv aufgenommen zu werden, mussten die Patienten volljährig sein. Ebenso mussten die Kriterien des Schlaganfalls nach ICD-10-GM erfüllt worden sein und die Patienten einem der Diagnoseschlüssel G45, I60, I61, I63 und I67 bzw. deren Subgruppe zugeordnet werden. Die Patientendaten der Kliniken erhielten jeweils eine eigene Identifikationsnummer und wurden so anonymisiert. In der Datenbank der Zentren wurden zusätzlich zu dieser anonymisierten Fallnummer die jeweilige ICD-10 Haupt- und Subgruppendiagnose, das Aufnahmedatum und das Geschlecht der Patienten ermittelt und gespeichert. In Mainz, Homburg und Saarbrücken wurde zusätzlich noch das Alter der Patienten angegeben.

Die folgende Tabelle gibt die ICD-10-GM Codierungsmöglichkeiten für die Hauptkennziffern I60 Subarachnoidalblutung, I61 Intrazerebrale Blutung, I63 Hirninfarkt I67 sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten, und G45 zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome, sowie deren Subgruppen an.

Tabelle 2: Kennziffern I60, I61, I63, I67, G45 der ICD-10-GM

I60.-	Subarachnoidalblutung
I60.0	Subarachnoidalblutung, vom Karotissiphon oder der Karotisbifurkation ausgehend
I60.1	Subarachnoidalblutung, von der A. cerebri media ausgehend
I60.2	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans anterior ausgehend
I60.3	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans posterior ausgehend
I60.4	Subarachnoidalblutung, von der A. basilaris ausgehend
I60.5	Subarachnoidalblutung, von der A. vertebralis ausgehend
I60.6	Subarachnoidalblutung, von sonstigen intrakraniellen Arterien ausgehend
I60.7	Subarachnoidalblutung, von nicht näher bezeichneter intrakranieller Arterie ausgehend
I60.8	Sonstige Subarachnoidalblutung
I60.9	Subarachnoidalblutung, nicht näher bezeichnet
I61.-	Intrazerebrale Blutung
I61.0	Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, subkortikal
I61.1	Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, kortikal
I61.2	Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, nicht näher bezeichnet
I61.3	Intrazerebrale Blutung in den Hirnstamm
I61.4	Intrazerebrale Blutung in das Kleinhirn
I61.5	Intrazerebrale intraventrikuläre Blutung
I61.6	Intrazerebrale Blutung an mehreren Lokalisationen
I61.8	Sonstige intrazerebrale Blutung
I61.9	Intrazerebrale Blutung, nicht näher bezeichnet

I63.-	Hirnfarkt
I63.0	Hirnfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien
I63.1	Hirnfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien
I63.2	Hirnfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien
I63.3	Hirnfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien
I63.4	Hirnfarkt durch Embolie zerebraler Arterien
I63.5	Hirnfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien
I63.6	Hirnfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig
I63.8	Sonstiger Hirnfarkt
I63.9	Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet
I67.-	Sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten
I67.0	Dissektion zerebraler Arterien
I67.1	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel
I67.2	Zerebrale Atherosklerose
I67.3	Progressive subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
I67.4	Hypertensive Enzephalopathie
I67.5	Moyamoya-Syndrom
I67.6	Nichteitriche Thrombose des intrakraniellen Venensystems
I67.7	Zerebrale Arteriitis, anderenorts nicht klassifiziert
I67.8	Sonstige näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheiten
I67.9	Zerebrovaskuläre Krankheit, nicht näher bezeichnet
G45.-	Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
G45.0	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik
G45.1	Arteria-carotis-interna-Syndrom (halbseitig)
G45.2	Multiple und bilaterale Syndrome der extrazerebralen hirnversorgenden Arterien
G45.3	Amaurosis fugax
G45.4	Transiente globale Amnesie [amnestische Episode]
G45.8	Sonstige zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
G45.9	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet

3.4 Statistische Auswertung

Für die Ausführung der statistischen Analyse wurde das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen als statistische Beratung zur Hilfe genommen. Die statistischen Analysen erfolgten durch Herrn PD Dr. rer. biol. hum. Dr. habil. med. Werner Adler. Die vom Bundesumweltamt bereitgestellten Luftdaten sowie erhobenen Patientendaten wurden nach Datum sortiert und mithilfe von „Microsoft Excel 365“ tabellarisch dargestellt. Die Daten wurden zur statistischen Datenanalyse sowie zur grafischen Darstellung in das „R“ Statistikprogramm exportiert. Die Diagramme und Tabellen wurden mithilfe der obig beschriebenen Programme und „Microsoft Word 365“ angefertigt.

Die Datenauswertung bezüglich der aufgestellten Hypothese erfolgte deskriptiv und statistisch. Die deskriptive Statistik erfolgte zur Beschreibung des Patientenkollektivs sowie zur Darstellung der Schadstoffwerte der einzelnen Luftparameter im zeitlichen Verlauf. Die statistische Analyse erfolgte zur Exploration meiner Fragestellung mithilfe Poisson-Regression und Distributed Lag Non-Linear

(DLNM) stratifiziert nach Wochentag und Jahr. Zusätzlich zum gesamten Patientenkollektiv erfolgte auch eine Subgruppenanalyse der männlichen und weiblichen Bevölkerung sowie der einzelnen ICD-10-GM Hauptkennziffern.

3.4.1 Deskriptive Analyse

3.4.1.1 Darstellung des Patientenkollektivs

Zu Beginn wird die Gesamtzahl der Schlaganfälle sowie der genaue Beobachtungszeitraum in den Zentren erläutert. Ebenfalls wird die Verteilung der Schlaganfälle auf Männer und Frauen sowie die durchschnittliche Anzahl von Schlaganfällen pro Tag beschrieben. Anschließend wird die Häufigkeitsverteilung der Schlaganfälle innerhalb der ICD-10-GM Diagnosegruppen angegeben und tabellarisch dargestellt.

3.4.1.2 Einfluss der Luftqualitätsparameter

Zunächst werden die Werte der insgesamt sieben Luftqualitätsparameter Kohlenmonoxid (CO), Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂), Ozon (O₃), Feinstaub (PM₁ und PM₂) und Schwefeldioxid (SO₂) in Rheinland-Pfalz und Saarland einzeln grafisch dargestellt. Die Luftqualitätsparameter der sechszwanzig rheinlandpfälzischen und elf saarländischen Messstationen wurden unabhängig von deren Entfernung zu den vier Zentren Kaiserslautern, Mainz, Homburg und Saarbrücken erhoben. Für die Zentren Kaiserslautern und Mainz wurden somit alle Messstationen aus Rheinland-Pfalz und für Homburg und Saarbrücken wurden alle saarländischen Messstationen gewählt. Die Messungen der Luftschadstoffe wurden über die Stationstypen Stadt, Vorstadt, Land und bei diesen Stationen jeweils die Parameter Hintergrund, Industrie, Verkehr gemittelt. Die Grafiken stellen somit den gemittelten Wert der Stationstypen des jeweiligen Schadstoffes in den beiden Bundesländern dar, der in den Zentren berücksichtigt wurde. An den meisten Messstationen wurden nach etwa der Mitte der Zeit statt stündlicher Messungen halbstündliche Messungen erhoben. Diese stündlichen und anschließend halbstündlichen Messungen wurden in den Grafiken aneinandergehängt. An einigen Stationen wurden auch tägliche Messungen erhoben, die jedoch nicht gewertet wurden, da für diesen Zeitraum halbstündliche Messungen vorhanden waren und diese Messmethode nur einen Bruchteil des Zeitraums ausmachte.

Die Luftschadstoffe wurden als kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung geprüft. In den Abbildungen der Luftschadstoffe zeigt sich, dass diese nicht normalverteilt sind. Bei den nachfolgenden statistischen Analysen handelt es sich daher um nicht-parametrische Testverfahren. In

der folgenden Tabelle wurden die unterschiedlichen Variablentypen dargestellt, mittels derer die statistische Auswertung erfolgte.

Tabelle 3: Bestimmung des Variablentyps

Statistische Variable	Variablentyp
Anzahl der Schlaganfälle	Diskret
Schlaganfallstyp	Nominal
Geschlecht des Patienten	Binär
Alter des Patienten	Stetig
Datum des Schlaganfalls	Datum
Luftqualitätsparameter	Stetig

3.4.2 Statistische Analyse

Die Messungen der Luftschadstoffe der Stationstypen werden im entsprechenden Bundesland gemittelt, sodass für jeden Luftschadstoff ein gemittelter Wert in den Zentren dargestellt wird. Zur Vermeidung eines großen Fehlers, werden ebenfalls die Effekte der einzelnen Stationen berücksichtigt. Dies erfolgt mittels konditionaler Poisson-Modelle und distributed lag nonlinear models. Dabei wird die Anzahl der Schlaganfälle durch jeweils einen Luftqualitätsparameter modelliert. Erstellt werden dabei konditionale Poisson-Modelle mit „Anzahl Schlaganfälle pro Tag“ als abhängiger und einem Luftqualitätsparameter als unabhängiger Variable. Stratifiziert wird nach Jahr und Wochentag, wobei Trends wie beispielsweise weniger Krankenhauseinlieferungen am Wochenende berücksichtigt werden. Dabei werden mithilfe von distributed lag nonlinear models zur Berücksichtigung eines zeitlich verzögerten Einflusses der Luftparameter auf die Schlaganfallhäufigkeit die letzten vier Tage berücksichtigt. Dies entspricht einem Lag von 0 bis 3. Dieser lineare Zusammenhang wird als Ergebnis der beiden Modelle als Inzidenzratenratio (IRR) des gesamten berücksichtigten Lag-Zeitraums angegeben. Die Ergebnisse werden grafisch in Form von Forest Plots veranschaulicht. Für jeden Schadstoff ist die IRR mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die in den Forest-Plots festgestellten Effekte werden ebenfalls abhängig vom Wertebereich des Schadstoffes geplottet und in Form linearer Graphen veranschaulicht. Anschließend werden die nichtlinearen Zusammenhänge als Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom Wert der Luftqualitätsparameter graphisch abgebildet. Die Ergebnisse werden mit den Grafiken der über die Stationstypen gemittelten Werte verglichen. Zusätzlich erfolgt eine geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse, sowie eine Analyse der ICD-10-GM Hauptkennziffern.

3.4.2.1 Poisson-Regression

Die Poisson-Regression liefert Aussagen über die Wahrscheinlichkeit von Ereignissen bei zwei verschiedenen Ereignismöglichkeiten. λ beschreibt die mittlere Anzahl des zu erwartenden Ereignisses. In diesem Modell sind dies die Anzahl der Schlaganfälle pro Tag. Der Einfluss der Umweltparameter wird hier linear (distributed lag linear model) und nicht-linear (distributed lag non-linear model) untersucht. Ein nicht lineare Regressionsmodell kann dabei gewählt werden, da für die abhängige Variable Anzahl der Schlaganfälle pro Tag das Skalenniveau metrisch ist. Die Anzahl der Schlaganfälle pro Tag ist zählbar und unabhängig voneinander. Die unabhängige Variable Luftparameter darf dabei ein beliebiges Skalenniveau aufweisen.

3.4.2.2 Signifikanzniveau

Alle durchgeführten statistischen Tests haben ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$. Wenn der Test ein p-Wert kleiner oder gleich dem Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$) hat, wird die Nullhypothese (H_0) abgelehnt und somit die Alternativhypothese (H_1) angenommen. Diese besagt, dass ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Variablen besteht. Da es sich bei den statistischen Tests um metrische Variablen handelt, gibt die IRR an, inwieweit das Schlaganfallrisiko ansteigt, wenn die Variable um 1 ansteigt. Dies ist für Variablen gültig, wenn $p < 0.05$. Ein $IRR > 1$ bei $p < 0.05$ beschreibt eine signifikante Risikosteigerung des Schlaganfalls bei höheren Schadstoff-Werten und ein $IRR < 1$ bei $p < 0.05$ hingegen eine signifikante Risikoreduktion des Schlaganfalls.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der deskriptiven Analyse

4.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.2000 in Kaiserslautern, vom 01.01.2010 in Homburg und Mainz sowie vom 01.01.2011 in Saarbrücken bis jeweils zum 31.12.2020 waren insgesamt 67 033 Patienten mit einem Schlaganfall in der Notaufnahme der jeweiligen Klinik vorstellig geworden. Dabei wurde der erste Tag im Jahr mit einem Schlaganfall als erste Beobachtung gewählt. In Homburg war dies der 02.01.2010 und in den anderen Kliniken jeweils der erste Tag im Jahr. Der Beobachtungszeitraum in Kaiserslautern betrug 7670 Tage, in Mainz 4018, in Homburg 4017 und in Saarbrücken 3710 Tage. In den oben beschriebenen Zeiträumen waren in Kaiserslautern insgesamt 28477 Patienten mit einem Schlaganfall vorstellig geworden. 13937 Patienten waren männlich und 14540 weiblich. Die Anzahl der durchschnittlichen Insulte pro Tag betrug 3,7. In Mainz betrafen 7967 Schlaganfälle die Männer und 7440 Schlaganfälle die Frauen, insgesamt waren 15407 Menschen von einem Schlaganfall betroffen. Dies entsprach einem Durchschnitt von 3,9 Insulten pro Tag. Die 12548 Schlaganfälle verteilten sich in Homburg auf 6544 männliche Patienten und 6003 weibliche, wobei in einem Fall das Geschlecht unbekannt war und in Saarbrücken auf 5225 männliche und 5376 weibliche Patienten von insgesamt 10601 Schlaganfällen. Die durchschnittliche Anzahl der Schlaganfälle betrug in Saarbrücken 3,2 Schlaganfälle und in Homburg 2,9. Die Schlaganfälle wurden nach dem oben beschriebenen ICD-10 Klassifikationssystem eingeteilt mit den Diagnosen Hirninfarkt, intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome sowie sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten.

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Schlaganfälle auf die Männer und Frauen innerhalb der jeweiligen Zentren.

Tabelle 4: Gesamtzahl der Schlaganfälle, sowie Anzahl der Schlaganfälle beim weiblichen und männlichen Patientenkollektiv der Zentren

Zentren	Kaiserslautern	Mainz	Homburg	Saarbrücken
Gesamtzahl	28477	15407	12548	10601
Männer	13937	7967	6544	5225
Frauen	14540	7440	6003	5376

In den Zentren unterschieden sich die prozentuale Verteilung der Schlaganfälle der Männer und Frauen nur geringfügig. In Mainz und Homburg waren die Männer etwas öfter betroffen und in Kaiserslautern und Saarbrücken waren es die Frauen.

Die Tabelle 5 veranschaulicht die Anzahl der Schlaganfälle der jeweiligen ICD-10 Subgruppen im oben beschriebenen Zeitraum in den jeweiligen Zentren.

Tabelle 5: Anzahl der Schlaganfälle der ICD-10-Subgruppen in den Zentren

	Kaiserslautern	Mainz	Homburg	Saarbrücken
Gesamt	28477	15407	12548	10601
I60	750	420	209	616
I61	2350	1634	684	1273
I63	17986	8806	7809	5496
I67	1298	1783	1126	0
G45	6093	2764	2720	3216

In allen Kliniken trat der Hirninfarkt (I63) mit 52% in Saarbrücken, 57% in Mainz, 62% in Homburg und 63% in Kaiserslautern am häufigsten auf. Dieser war gefolgt von der zerebralen transitorischen Ischämie und verwandten Syndromen. Die ICD-10 Diagnose I67 sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten war in Mainz und Homburg am dritthäufigsten. In Kaiserslautern waren die intrazerebralen Blutungen etwas häufiger vertreten als die sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten. In allen Zentren war die Subarachnoidalblutung die seltenste Form des Schlaganfalls. In Saarbrücken wurde die Diagnosegruppe I67 nicht berücksichtigt und deshalb keine Patienten dieser Diagnosegruppe zugeordnet.

4.1.2 Einfluss der Luftqualitätsparameter

Die folgenden vierzehn Abbildungen stellen die Grafiken der sieben Luftqualitätsparameter der gemittelten Werte der rheinlandpfälzischen und saarländischen Messstationen dar. Die Grafiken veranschaulichen den jeweiligen Luftschadstoff in dem zwanzig-jährigen Zeitraum der Jahre 2000 bis 2020.

Kohlenmonoxid

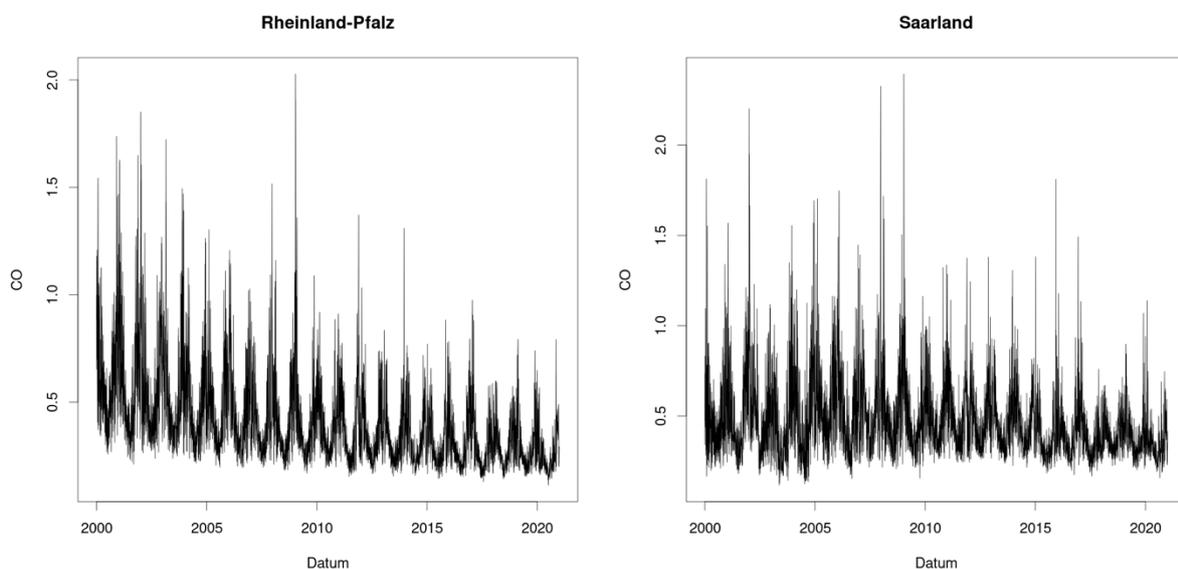


Abbildung 5: gemittelter CO-Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) der Jahre 2000-2020 (X-Achsenabschnitt), Y-Achsenabschnitt: Einheit in mg/m^3

In Abbildung 5 sind die gemittelten CO-Werte der Jahre 2000-2020 der beiden Bundesländer dargestellt. Dabei lagen die Werte im Durchschnitt bei etwa $0,4 \text{ mg}/\text{m}^3$. Die Werte schwankten zwischen etwa $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ bis zu Spitzenwerten über $2,0 \text{ mg}/\text{m}^3$. Im Mittel waren sowohl in Rheinland-Pfalz als auch im Saarland keine großen Unterschiede der CO-Werte feststellbar, jedoch wurden im Saarland etwas höhere und vermehrte Spitzen-Werte gemessen. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich bei beiden Bundesländern ein Trend in Richtung niedrigerer CO-Werte und weniger hoher Spitzenwerte.

Stickstoffmonoxid

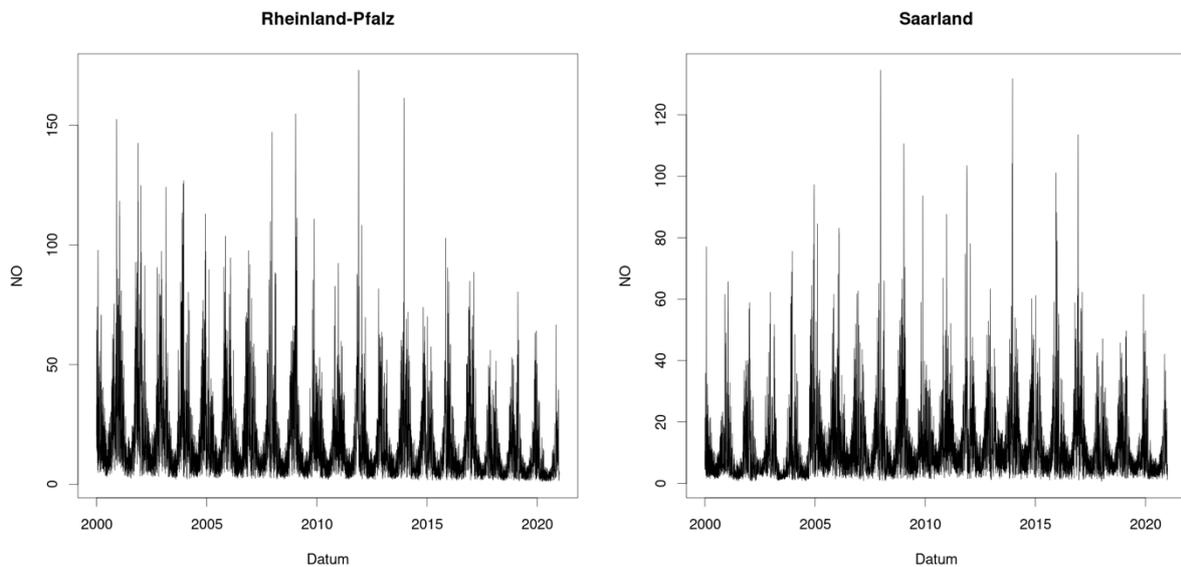


Abbildung 6: gemittelter NO -Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) der Jahre 2000-2020 (X-Achsenabschnitt), Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Stickstoffdioxid

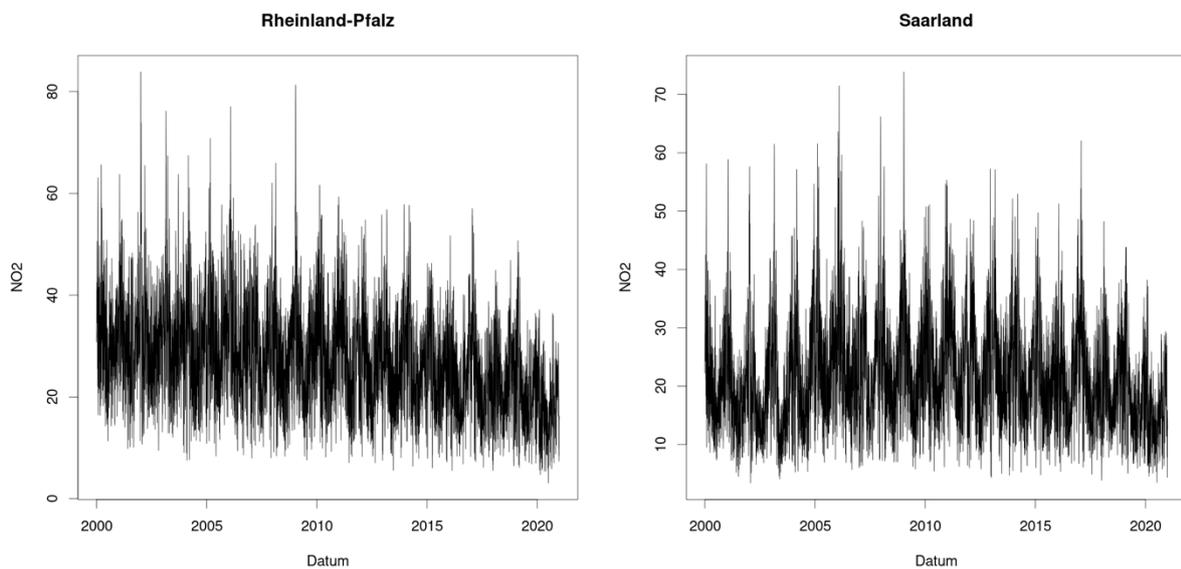


Abbildung 7: gemittelter NO_2 -Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) der Jahre 2000-2020, Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Die Abbildungen 6 und 7 veranschaulichen die Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid Werte der Stationen. In Rheinland-Pfalz wurde eine größere Y-Achsenabschnitt Skalierungen gewählt. Die Messdaten in Rheinland-Pfalz und Saarland zeigten einen ähnlichen Wertebereich, wobei im Saarland durchschnittlich etwas niedrigere NO_2 -Werte gemessen wurden als in Rheinland-Pfalz. Sowohl in

Rheinland-Pfalz als auch im Saarland zeigte sich im Verlauf der Jahre ein Trend hin zu niedrigeren NO und NO_2 -Werten sowie weniger hohen und selteneren Spitzenwerten.

Ozon

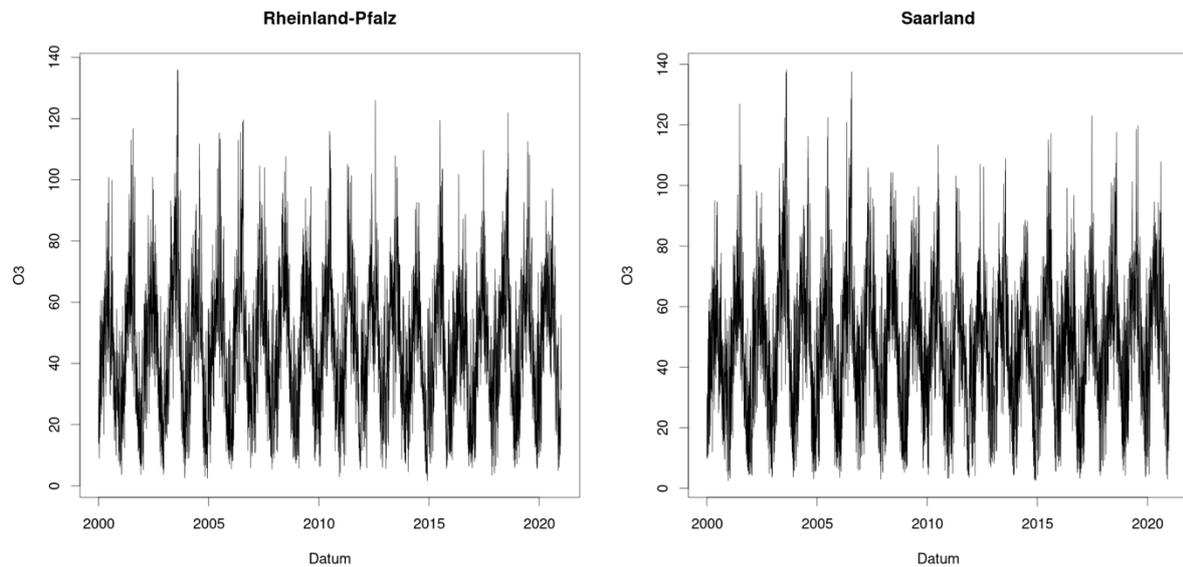


Abbildung 8: gemittelter Ozon Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) in den Jahren 2000-2020, Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

In Abbildung 8 ist erkennbar, dass die Ozon-Werte von niedrigen einstelligen Bereichen bis zu über $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ variierten und saisonalen Schwankungen unterlagen. Dabei ließ sich kein großer Unterschied zwischen den beiden Bundesländern feststellen. Im Mittel betragen die Ozon-Werte etwa $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In den Sommermonaten traten deutlich höhere Ozon-Werte auf als in den Wintermonaten. Insbesondere im Jahr 2003 wurden besonders hohe Ozon Konzentrationen gemessen.

Feinstaub

Bei dem Luftparameter Feinstaub wurden sowohl die PM_{10} als auch $PM_{2,5}$ Werte berücksichtigt. Die Variablenamen, die in den Grafen illustriert sind, sind PM_1 und PM_2 .

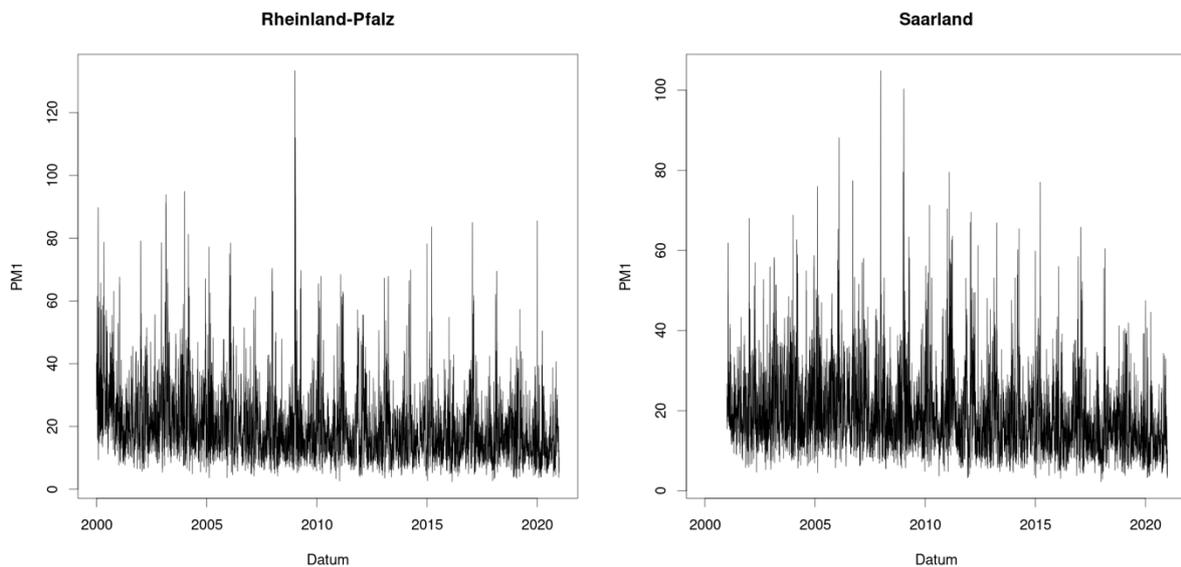


Abbildung 9: gemittelter PM_1 Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) der Jahre 2000-2020, Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Die beiden Grafiken zeigen die Feinstaubwerte der rheinlandpfälzischen und saarländischen Messstationen. Die PM_{10} Werte variierten von etwa $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis zu maximal etwa $130 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Der Skalierungsabstand der Y-Achse wurde im Saarland etwas größer gewählt als in Rheinland-Pfalz und die Daten wurden erst ab dem Jahr 2001 dargestellt. Die Werte waren in beiden Bundesländern miteinander vergleichbar, wobei sich sowohl im Saarland als auch in Rheinland-Pfalz ein Trend in Richtung geringerer PM_{10} Werte zeigte. Ebenfalls waren saisonale Schwankungen der Schadstoffwerte innerhalb der einzelnen Jahre feststellbar. Die durchschnittlichen PM_{10} Werte lagen in den letzten Jahren bei etwa 15 bis $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und niedriger als die Werte zu Beginn des Jahrtausends. Datenlagen zu Beginn der 1990er Jahre zeigten, dass in diesen Zeiträumen die Jahresmittelwerte teilweise bei etwa $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lagen.

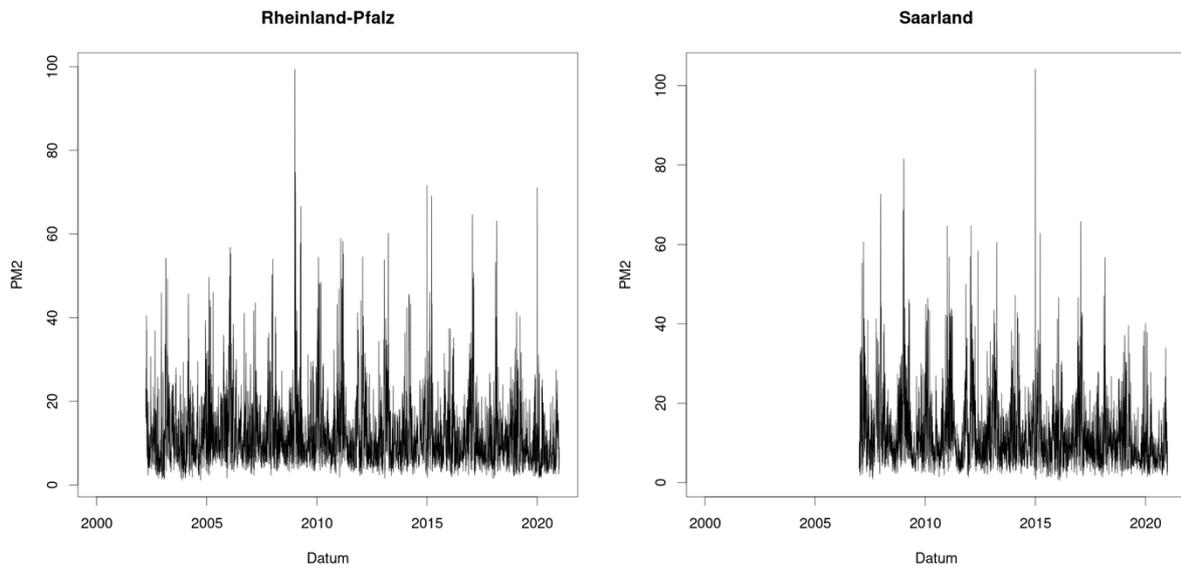


Abbildung 10: gemittelter $PM_{2.5}$ Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) in den Jahren 2000-2020, Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

In diesen beiden Grafiken der Abbildung 10 wurden die $PM_{2.5}$ Werte nicht im zwanzigjährigen Zeitraum, sondern in Rheinland-Pfalz ab dem Jahr 2002 und im Saarland ab dem Jahr 2008 illustriert. Ursächlich waren fehlende Daten der vorherigen Jahre. Messungen von Feinstaub der Partikelgröße $PM_{2.5}$ wurden erst zu dem in den Graphen dargestellten Zeitpunkten flächendeckend von den Ländermessnetzen durchgeführt. Die $PM_{2.5}$ - Werte schwankten im Bereich von etwa $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis maximal etwa $105 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die meisten Werte befanden sich im kleinen zweistelligen Bereich bei etwa $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In beiden Bundesländern war ein Trend in Richtung kleinerer $PM_{2.5}$ Werte ersichtlich.

Schwefeldioxid

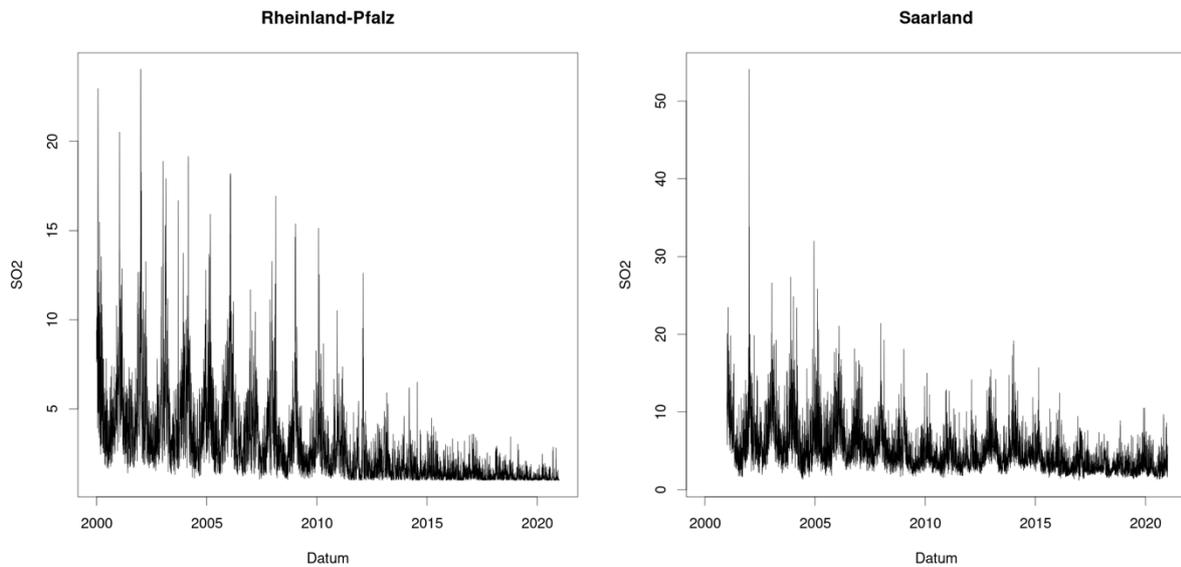


Abbildung 11: gemittelter Schwefeldioxid Wert in Rheinland-Pfalz (links) und Saarland (rechts) in den Jahren 2000-2020, Y-Achsenabschnitt: Einheit in $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Die Abbildung 11 zeigt die gemittelten Schwefeldioxid Werte der saarländischen- und rheinlandpfälzischen Messstationen. Die Werte variierten zwischen etwa $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und dem Spitzenwert von über $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im Saarland, wobei die durchschnittlichen Werte sowohl im Saarland als auch in Rheinland-Pfalz unter $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lagen. Im Verlauf war eine deutliche Abnahme der Werte in beiden Bundesländern ersichtlich. Insbesondere in Rheinland-Pfalz lagen die Messwerte ab etwa 2010 durchschnittlich unter $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Auch im Saarland waren im Verlauf der Jahre niedrigere Messwerte in einem ähnlichen Messbereich feststellbar.

4.2 Ergebnisse der statistischen Analyse

4.2.1 Einfluss der Luftqualitätsparameter

Bei keinem der sieben untersuchten Parameter zur Luftverschmutzung konnte bezüglich des Risikos des Auftretens eines Schlaganfalls ein an den untersuchten Standorten in Homburg, Saarbrücken, Mainz und Kaiserslautern signifikanter Effekt beobachtet werden. Es zeigten sich lediglich Trends oder aber Signifikanzen, die nur an einzelnen Standorten nachgewiesen werden konnten.

Zu Beginn wurden die je nach Stationstyp gemittelten Werte der Luftparameter der Bundesländer Rheinland-Pfalz und Saarland einzeln grafisch dargestellt. Die Grafiken sind in den Abbildungen 5 bis 11 im deskriptiven Ergebnisteil dargestellt. In den folgenden Abbildungen 12 bis 40 werden die Ergebnisse der statistischen Untersuchung hinsichtlich der Frage, ob das Schlaganfallrisiko signifikanten Einflüssen der Luftschadstoffe unterliegt, dargestellt. Dabei wurden zunächst die Effekte der einzelnen Stationstypen untersucht und anschließend diese Ergebnisse mit dem Ergebnis der gemittelten Stationstypen verglichen. Die Schlaganfallhäufigkeit wurde jeweils durch einen der Luftqualitätsparameter modelliert und bezüglich Wochentag und Jahr korrigiert in Form von Forest-Plots, die in den nachfolgenden Abbildungen zu sehen sind, dargestellt. Diese Effekte wurden ebenfalls abhängig vom Wertebereich des Schadstoffes geplottet und in Form linearer und nichtlinearer Graphen veranschaulicht. Zusätzlich erfolgten Subgruppenanalysen, die in den Abbildungen 34 bis 40 erläutert werden. Dabei wurde betrachtet, ob sich das Schlaganfallrisiko innerhalb der ICD-10-Diagnosegruppe unterscheidet und ob es Unterschiede im männlichen oder weiblichen Patientenkollektiv gab.

4.2.1.1 Kohlenstoffmonoxid

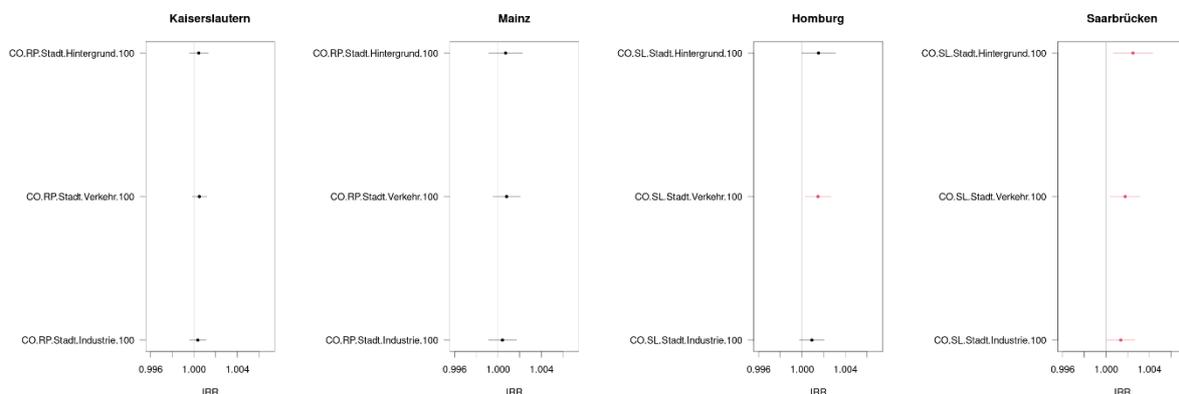


Abbildung 12: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der Kohlenstoffmonoxid Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit

Das Forest-Plot der Abbildung 12 modelliert den linearen Zusammenhang der Schlaganfallhäufigkeit durch den Luftschadstoff Kohlenstoffmonoxid. Zur besseren numerischen Darstellung der

Kohlenstoffmonoxid-Werte wurden diese mit 100 multipliziert, was wiederum in den Graphen durch die Angabe 100 nach den jeweiligen Stationstypen dargestellt wurde. Die Stationstypen waren Hintergrund, Verkehr und Industrie im städtischen Gebiet. Das Forest-Plot zeigt, dass höhere Kohlenstoffmonoxid-Werte bei allen Stationstypen in allen vier Städten das Schlaganfallrisiko tendenziell erhöht. In Kaiserslautern und Mainz wurden keine signifikanten Ergebnisse festgestellt, jedoch waren vier Ergebnisse in Homburg und Saarbrücken signifikant. In Homburg wurde eine Signifikanz beim Stationstyp Verkehr festgestellt und in Saarbrücken waren alle drei Stationstypen Hintergrund, Verkehr und Industrie signifikant.

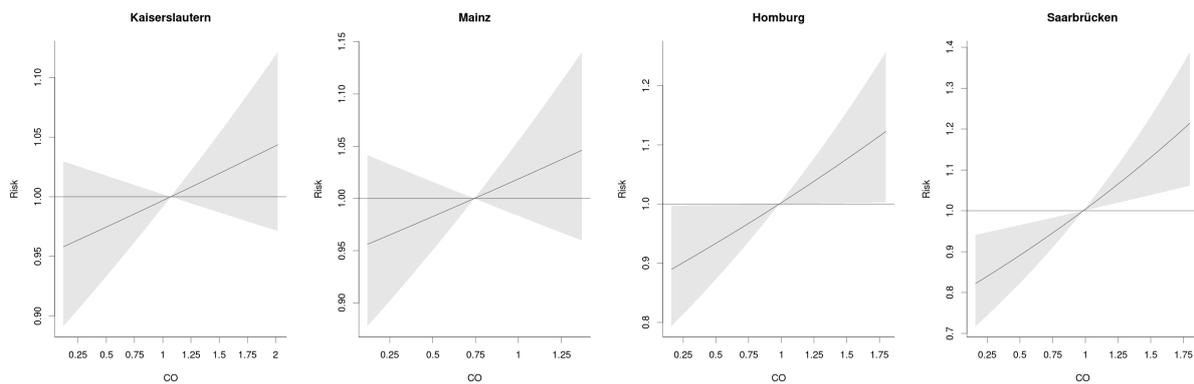


Abbildung 13: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Kohlenstoffmonoxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 13 veranschaulicht ebenfalls den linearen, zeitlich verzögerten Einfluss des Luftschadstoffes auf die Schlaganfallhäufigkeit. In Saarbrücken wurde ein signifikantes Ergebnis beobachtet. Niedrige CO-Werte verminderten das Schlaganfallrisiko signifikant während höherer CO-Werte zu einer Risikosteigerung führten. In den Graphen erkennt man ein signifikantes Ergebnis, wenn das Konfidenzband nicht die Linie bei Risiko = 1 überschneidet. Die Graphen der Zentren Kaiserslautern, Mainz und Homburg zeigten ebenso vergleichbare Ergebnisse wie das obige Forest-Plot. Niedrigere Kohlenstoffmonoxid-Werte führten tendenziell zu weniger Schlaganfällen, während höhere Emissionen das Risiko erhöhten, jedoch ohne Signifikanz.

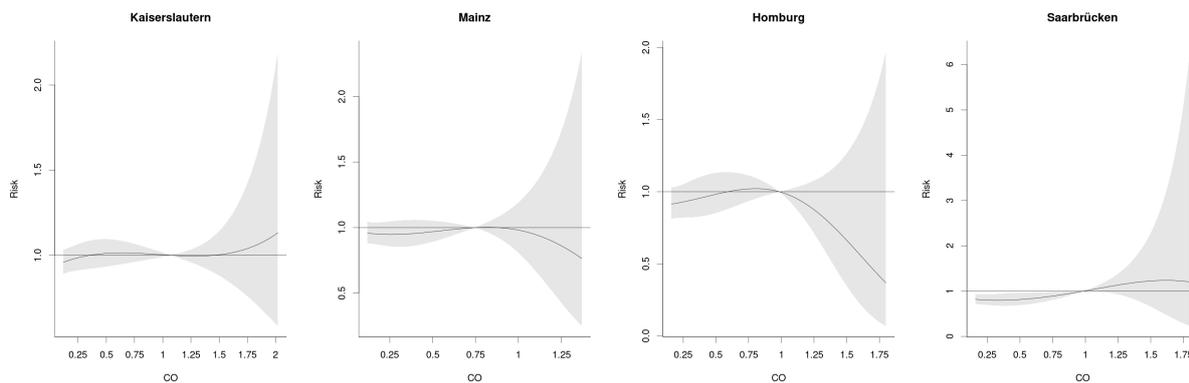


Abbildung 14: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Kohlenstoffmonoxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Die obige Abbildung 14 illustriert den nichtlinearen, zeitlich verzögerten Einfluss der letzten vier Tage des Kohlenstoffmonoxids auf die Schlaganfallhäufigkeit. Die linke Seite des Graphen zeigt, dass niedrigere Kohlenstoffmonoxidwerte das Schlaganfallrisiko tendenziell minimierten. Dabei war dies nur in Saarbrücken signifikant, in den anderen Städten war keine Signifikanz feststellbar. Ein signifikantes Ergebnis ist graphisch erkennbar, wenn das Konfidenzband nicht die Linie bei Risiko = 1 überschneidet. Die rechte Seite der Graphen zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. In Kaiserslautern und Saarbrücken führten steigende CO-Werten tendenziell zu einer Risikosteigerung des Schlaganfalls, während in Homburg und Mainz steigende CO-Werten eher zu einer Risikominimierung führten. Die Graphen haben sehr breite Konfidenzbänder und keines der Ergebnisse war signifikant.

4.2.1.2 Stickstoffmonoxid

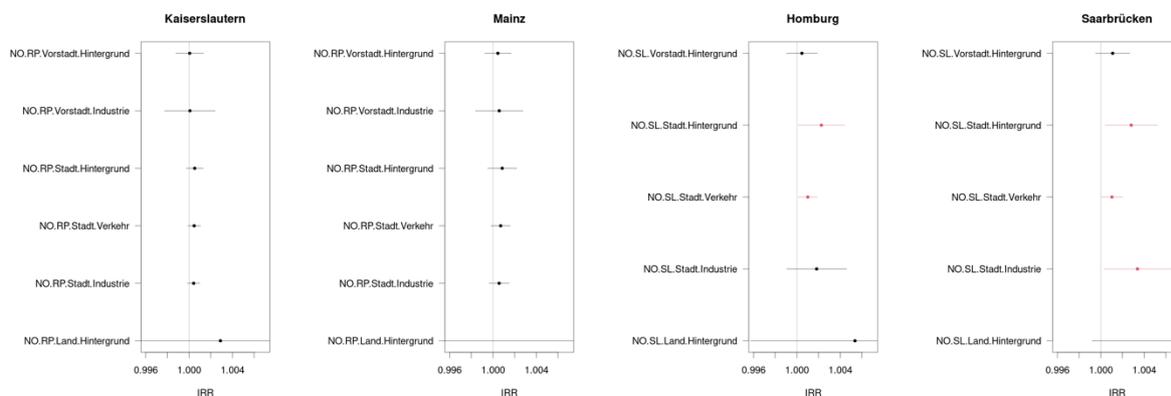


Abbildung 15: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der Stickstoffmonoxid Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit

Abbildung 15 veranschaulicht den linearen Einfluss des Stickstoffmonoxids auf den Schlaganfall. In Kaiserslautern, Mainz, Homburg und Saarbrücken wurden alle Stationstypen der Station Stadt

berücksichtigt. Zusätzlich wurden in den rheinlandpfälzischen Zentren der Hintergrund und die Industrie der Vorstadt sowie der ländliche Hintergrund betrachtet. Die saarländischen Messstationen betrachteten ebenfalls den ländlichen Hintergrund sowie den Hintergrund der Vorstadt, jedoch nicht die Industrie in der Vorstadt. In Mainz und Kaiserslautern wurden keine signifikanten Ergebnisse festgestellt, jedoch erhöhten größere Stickstoffemissionen tendenziell das Schlaganfallrisiko bei den Stationstypen der Stadt. Bei den Stationstypen der Vorstadt schienen die Stickstoffmonoxidwerte das Risiko kaum zu beeinflussen. Im ländlichen Gebiet schien es ebenfalls eine Tendenz hin zu einer Risikosteigerung bei höheren Stickstoffmonoxidwerten zu geben, jedoch ohne Signifikanz. Bei den saarländischen Messstationen waren einige Ergebnisse der städtischen Messstation signifikant. In Saarbrücken zeigten alle Stationstypen der Stadt ein signifikantes Ergebnis, hin zu einer Risikosteigerung bei höheren Schadstoffemissionen. In Homburg waren die Messungen der Stationstypen Hintergrund und Verkehr der städtischen Messstationen ebenfalls signifikant.

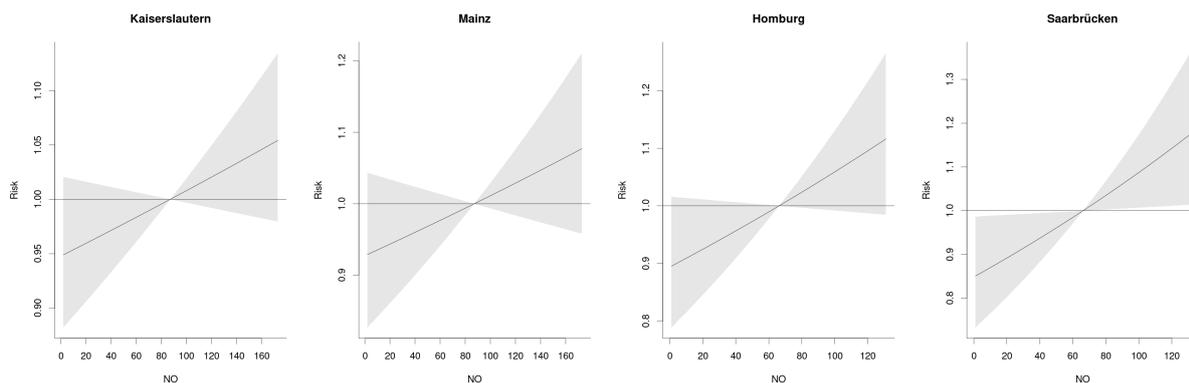


Abbildung 16: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Stickstoffmonoxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

In Abbildung 16 ist der lineare Einfluss des Schadstoffes Stickstoffmonoxid auf den Schlaganfall illustriert. Auch in dieser Abbildung wurden signifikante Ergebnisse lediglich in Saarbrücken gefunden. Wie auch in dem obigen Forest-Plot beschrieben zeigten hier die Graphen die Tendenz, dass höhere Schadstoffwerte das Schlaganfallrisiko erhöhten. Dies war insbesondere in Homburg und Saarbrücken ersichtlich, wobei das Ergebnis in Homburg nicht signifikant war.

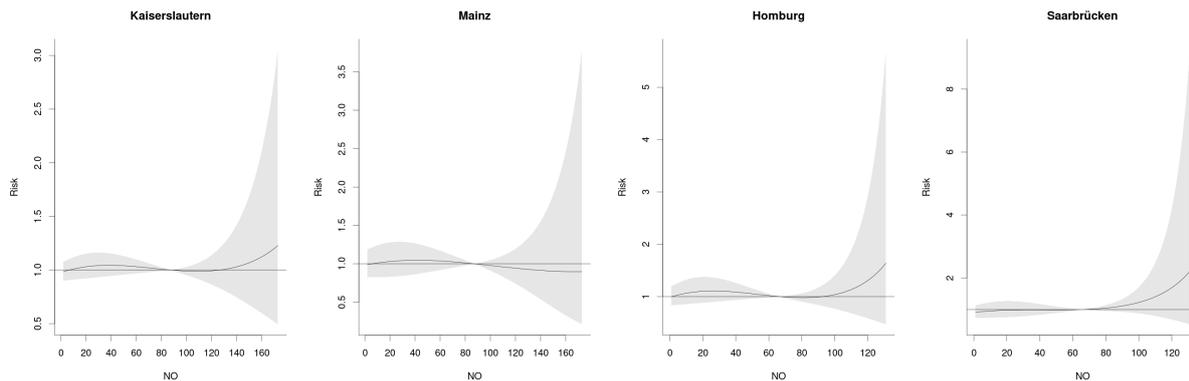


Abbildung 17: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Stickstoffmonoxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Die Abbildung 17 bringt den nichtlinearen Einfluss des Parameters abhängig von der Höhe des Schadstoffes auf die Schlaganfallhäufigkeit nahe. Geringere Werte senkten tendenziell das Schlaganfallrisiko und höhere steigerten es tendenziell, jedoch ohne Signifikanz.

4.2.1.3 Stickstoffdioxid

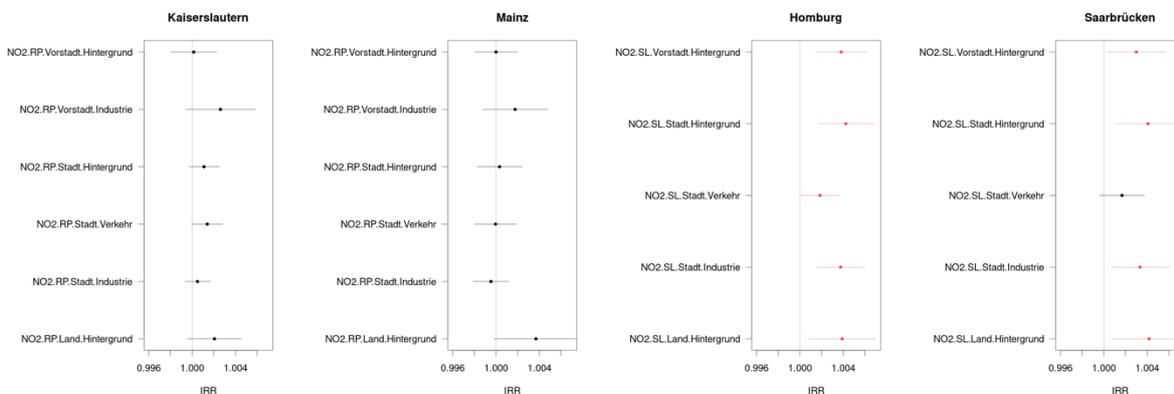


Abbildung 18: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der Stickstoffdioxid Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit

Das dargestellte Forest-Plot stellt den linearen Einfluss der Stickstoffdioxidwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit dar. Die Stationstypen waren Hintergrund, Verkehr und Industrie in der Stadt sowie Hintergrund auf dem Land in allen vier Städten. In Kaiserslautern wurden zusätzlich die Industrie und der Hintergrund in der Vorstadt betrachtet. Auch hier wurden nur signifikante Ergebnisse in den saarländischen Städten gefunden. In Kaiserslautern und Mainz führten höhere Stickstoffdioxidwerte tendenziell zu einer Risikosteigerung, jedoch ohne signifikante Wirkung. In Homburg und Saarbrücken waren mehrere Ergebnisse signifikant. Insbesondere in Homburg war jeder der Stationstypen bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit signifikant. Höhere Stickstoffdioxidwerte

fürten zu einer signifikanten Risikosteigerung des Schlaganfalls. Auch in Saarbrücken wurde dies festgestellt und alle Ergebnisse bis auf die Daten der Messstation Stadt Verkehr waren signifikant bezüglich des Schlaganfallrisikos.

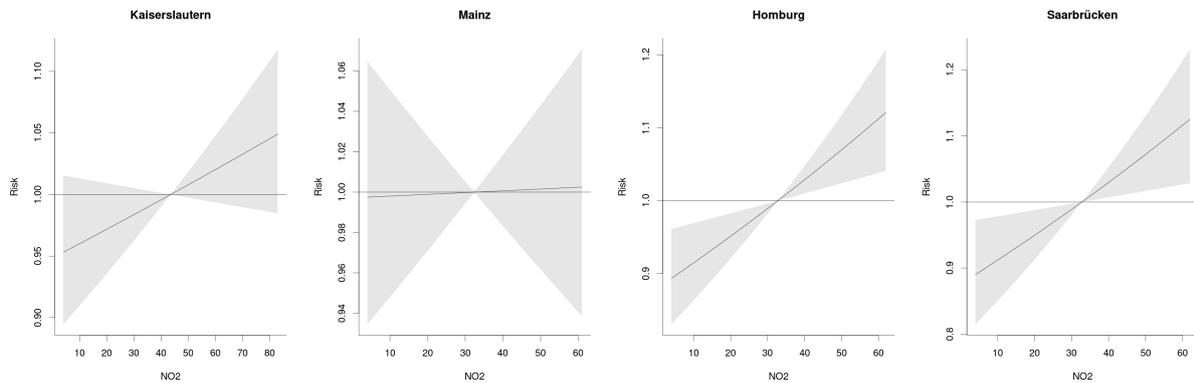


Abbildung 19 Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Stickstoffdioxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 19 stellt den linearen Einfluss der gemittelten Messstationen von Stickstoffdioxid auf die Schlaganfallhäufigkeit dar. Hier unterschieden sich die Ergebnisse innerhalb der Zentren. In Kaiserslautern schienen kleinere Stickstoffdioxid Werte tendenziell zu einer Risikominimierung des Schlaganfalls zu führen. Größere Werte erhöhten tendenziell das Schlaganfallrisiko. In Mainz beeinflussten die Stickstoffdioxid-Werte die Schlaganfallhäufigkeit kaum. In Homburg und Saarbrücken gab es signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer Risikoerhöhung des Schlaganfalls bei steigenden Stickstoffdioxid-Emissionen. Kleinere Stickstoffdioxid-Werte verringerten die Schlaganfallhäufigkeit und höhere Werte erhöhten das Risiko signifikant.

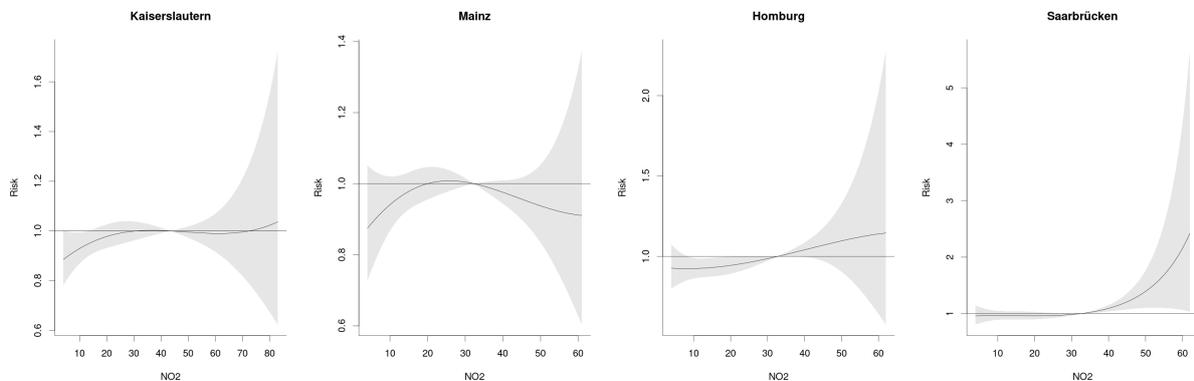


Abbildung 20: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Stickstoffdioxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Auch der in Abbildung 20 dargestellte nichtlineare Zusammenhang der Stickstoffdioxidwerte auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle zeigte innerhalb der Zentren Diskrepanzen. In Kaiserslautern führten niedrige NO_2 -Werte tendenziell zu einer geringeren Anzahl von Schlaganfällen, wobei höhere Emissionswerte keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko hatten. In Mainz und Homburg wurden ebenfalls keine Signifikanzen festgestellt. In Homburg minimierten niedrigere NO_2 -Werte tendenziell das Schlaganfallrisiko und höhere Werte führten tendenziell zu einer Risikosteigerung. In Saarbrücken zeigte sich, dass höhere NO_2 -Werte das Schlaganfallrisiko signifikant erhöhten, wobei geringere Werte kaum einen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko zu haben schienen.

4.2.1.4 Ozon

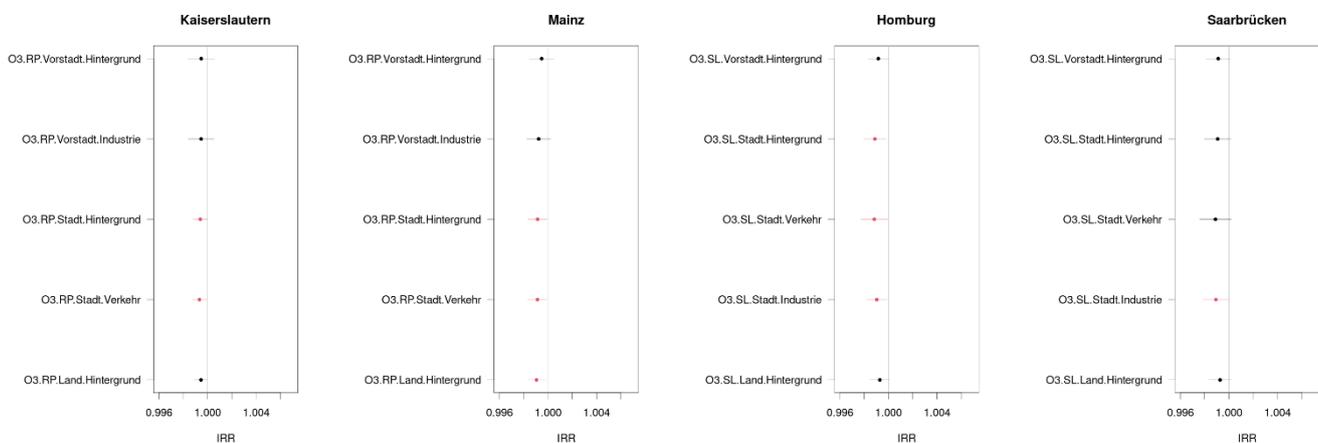


Abbildung 21: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der Ozonwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit

Abbildung 21 illustriert den linearen zeitlich verzögerten Einfluss der Ozon Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit. Die Stationen waren in Kaiserslautern und Mainz folgendermaßen: Hintergrund und Verkehr in der Stadt, Hintergrund und Industrie in der Vorstadt und Hintergrund auf dem Land. In Homburg und in Saarbrücken wurden die Stationstypen Hintergrund, Verkehr, Industrie in der Stadt, Hintergrund in der Vorstadt und Hintergrund auf dem Land betrachtet. Es wurden einige Signifikanzen festgestellt. Die Ergebnisse innerhalb der Städte und den jeweiligen Stationstypen wiesen ähnliche Tendenzen auf und waren miteinander vergleichbar. Bei allen Stationstypen in Kaiserslautern, Mainz, Homburg und Saarbrücken verringerten höhere Ozonwerte tendenziell das Schlaganfallrisiko. Der Stationstyp Stadt Verkehr und Stadt Hintergrund zeigte in Kaiserslautern, Mainz und Homburg eine Signifikanz hin zu einer Risikoreduktion bei höheren Ozonwerten. In Mainz war zudem der ländliche Hintergrund signifikant bezüglich des Schlaganfallrisikos. In Homburg wiesen alle städtischen Stationstypen eine Signifikanz auf und in Saarbrücken zeigte der Stationstyp Stadt Industrie eine Signifikanz hinsichtlich einer Risikoreduktion bei steigenden Werten.

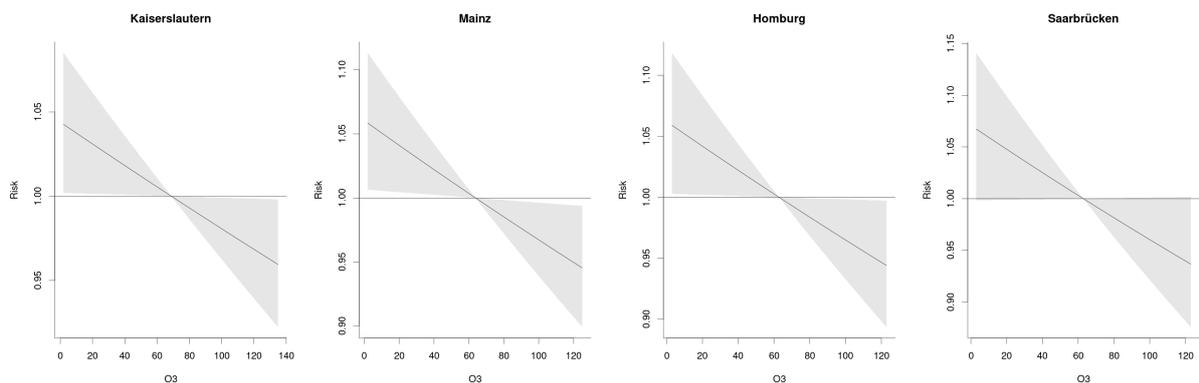


Abbildung 22: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Ozon auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 22 stellt ebenfalls den linearen Zusammenhang der Ozonwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit dar, jedoch der gemittelten Stationen. Die Ergebnisse sind mit denen des obigen Forest Plots vergleichbar und innerhalb der Städte ähnlich. Kleinere Ozon-Werte erhöhten tendenziell das Schlaganfallrisiko in allen Zentren und größer Werte verringerten das Risiko. In Kaiserslautern, Mainz und Homburg waren diese Ergebnisse signifikant.

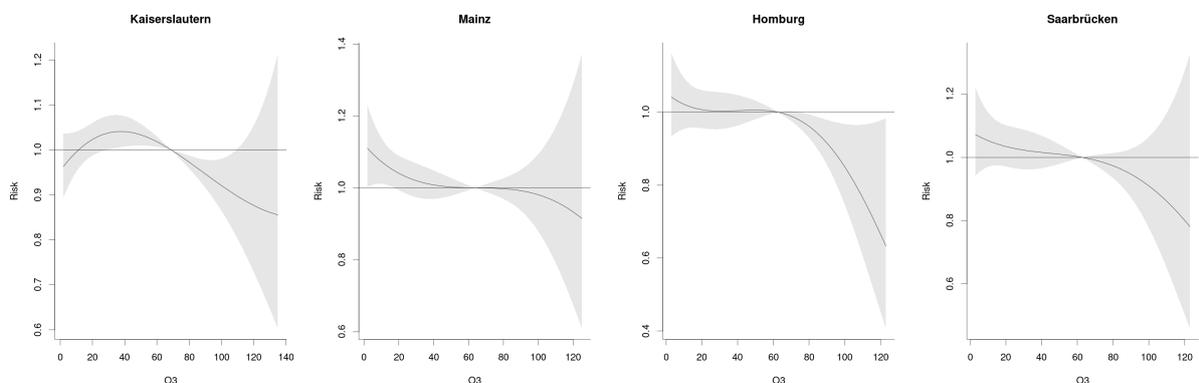


Abbildung 23: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Ozon auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Die obige Abbildung beschreibt den nichtlinearen Einfluss von Ozon auf die Schlaganfallhäufigkeit. Die linke Seite des Graphen in Kaiserslautern zeigt, dass Werte um 0 zu einer Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit führten. Ab etwa $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis etwa $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöhten die Ozonemissionen tendenziell das Risiko und Werte darüber verringerten tendenziell das Schlaganfallrisiko. In den anderen Städten führten kleinere Ozonwerte tendenziell zu einer Risikosteigerung des Schlaganfalls und höhere Werte zu einer Risikoreduktion. In Homburg verringerten höhere Ozonwerte das Schlaganfallrisiko signifikant, wobei geringere Werte kaum einen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko zu haben schienen.

4.2.1.5 Feinstaub

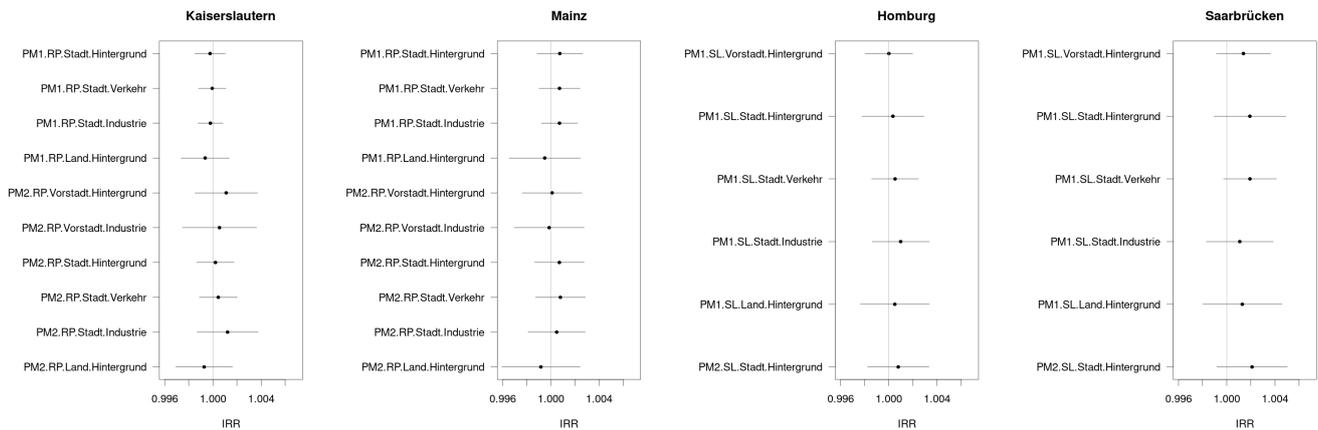


Abbildung 24: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der PM_{10} - und $PM_{2,5}$ -Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit.

Abbildung 24 veranschaulicht den Einfluss der Feinstaubwerte auf das Schlaganfallrisiko. Dabei berücksichtigt das Forest Plot die PM_{10} - und $PM_{2,5}$ -Werte mit den Variablennamen PM_1 und PM_2 . Es wurden die PM_{10} -Werte der Stationen Hintergrund, Verkehr und Industrie in der Stadt in allen vier Zentren dargestellt. Ebenfalls wurde der ländliche Hintergrund in allen vier Zentren betrachtet. In Homburg und Saarbrücken wurde zusätzlich der Hintergrund der Vorstadt dargestellt. Die $PM_{2,5}$ -Werte wurden in Kaiserslautern und Mainz für die städtischen Stationstypen, sowie für den Hintergrund und die Industrie der Vorstadt und dem Hintergrund auf dem Land betrachtet. In Homburg und Saarbrücken wurde nur der städtische Hintergrund der $PM_{2,5}$ -Werte betrachtet. Das Forest-Plot zeigt in keinen der vier Zentren signifikante Ergebnisse. Die PM_1 -Werte der Messstationen in Kaiserslautern und Mainz schienen das Schlaganfallrisiko kaum zu beeinflussen. Die städtischen Messstationen in Mainz erhöhten bei höheren PM_1 -Werten das Schlaganfallrisiko tendenziell. Die Tendenzen der PM_2 -Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit zeigten keine klare Richtung und unterschieden sich innerhalb der Stationstypen in Kaiserslautern und Mainz. In Mainz zeigten die städtischen Messstationen ebenfalls Tendenzen hinzu einer Risikosteigerung bei höheren Emissionswerten, wobei die vorstädtischen Messstationen keine wesentliche Risikosteigerung- oder Reduktion zeigten. In Homburg und Saarbrücken waren die Ergebnisse teilweise etwas einheitlicher und bei fast allen Stationstypen zeigte sich eine Tendenz hin zu einer Risikosteigerung des Schlaganfalls bei höheren PM_1 und PM_2 Schadstoff- Werten. Jedoch war auch hier kein Ergebnis signifikant.

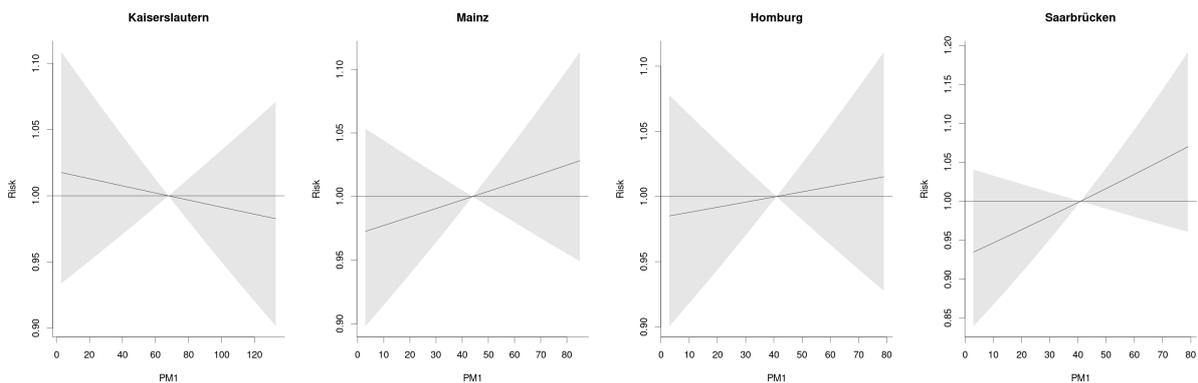


Abbildung 25: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von PM_1 auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Die obige Abbildung stellt den linearen, zeitlich verzögerten Einfluss der PM_{10} -Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit der gemittelten Stationstypen dar. In Mainz, Homburg und Saarbrücken waren keine Ergebnisse signifikant, jedoch führten kleinere PM_1 -Werte zu einer Risikoreduktion, während größere Werte tendenziell das Schlaganfallrisiko erhöhten. In Kaiserslautern wurde der gegenteilige Effekt festgestellt. Hier führten niedrigere PM_1 -Werte zu einer Risikosteigerung und größere Werte tendenziell zu einer Risikominimierung des Schlaganfalls. Dieser Trend war jedoch nicht signifikant.

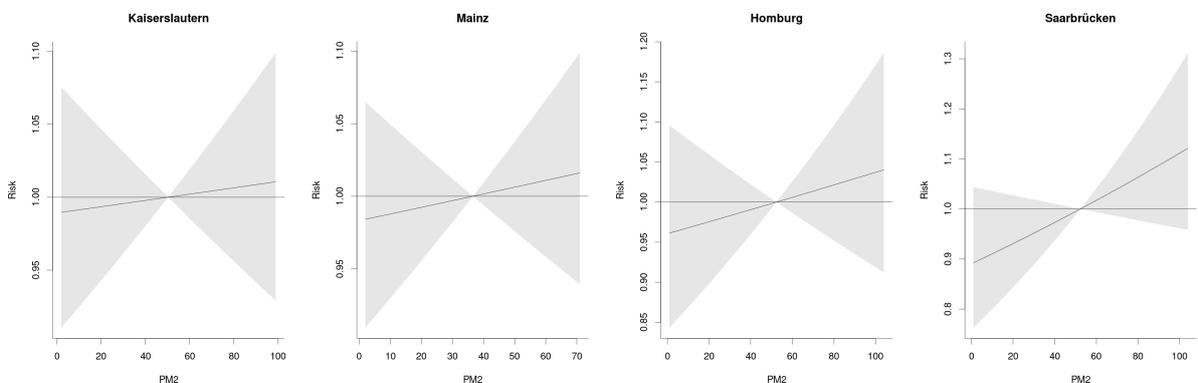


Abbildung 26: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von PM_2 auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 26 stellt den linearen, zeitlich verzögerten Einfluss der $PM_{2,5}$ -Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit der gemittelten Stationstypen dar. Alle Zentren zeigten ähnliche Tendenzen, jedoch war kein Ergebnis signifikant. Niedrigere $PM_{2,5}$ Belastung verringerten tendenziell das Schlaganfallrisiko, während höhere $PM_{2,5}$ -Werte eher zu einer Risikosteigerung führten.

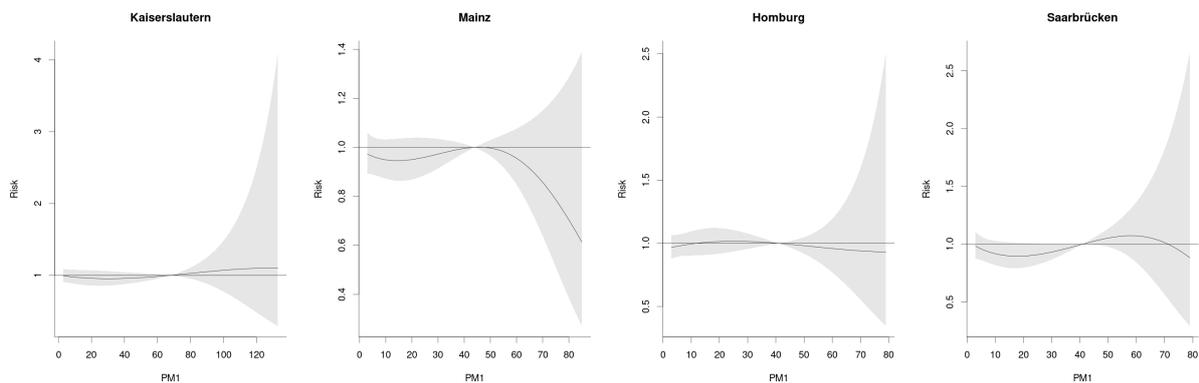


Abbildung 27: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von PM_1 auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Die obige Abbildung veranschaulicht den nichtlinearen Einfluss von PM_{10} auf die Schlaganfallhäufigkeit. In Mainz, Kaiserslautern und Saarbrücken führten niedrigere PM_{10} -Werte tendenziell zu weniger Schlaganfällen, während in Homburg der Einfluss von PM_{10} auf die Schlaganfälle eher gering schien. In Mainz beschreibt der Graph, dass sowohl Werte kleiner als etwa $45\mu\text{g}/\text{m}^3$, als auch Werte größer als etwa $45\mu\text{g}/\text{m}^3$ die Anzahl der Schlaganfälle tendenziell reduziert. In Saarbrücken führten ebenfalls kleinere Werte als etwa $45\mu\text{g}/\text{m}^3$ zu einer Risikoreduktion, wobei größere Werte eher das Schlaganfallrisiko erhöhten. Ab einem Wert von etwa $75\mu\text{g}/\text{m}^3$ wurde eine erneute Risikoreduktion beobachtet. Die Ergebnisse zeigten teilweise Diskrepanzen zwischen den Städten bezüglich einer Risikosteigerung- oder Risikominimierung bei steigenden PM_{10} -Werten, wobei keines der Ergebnisse signifikant war.

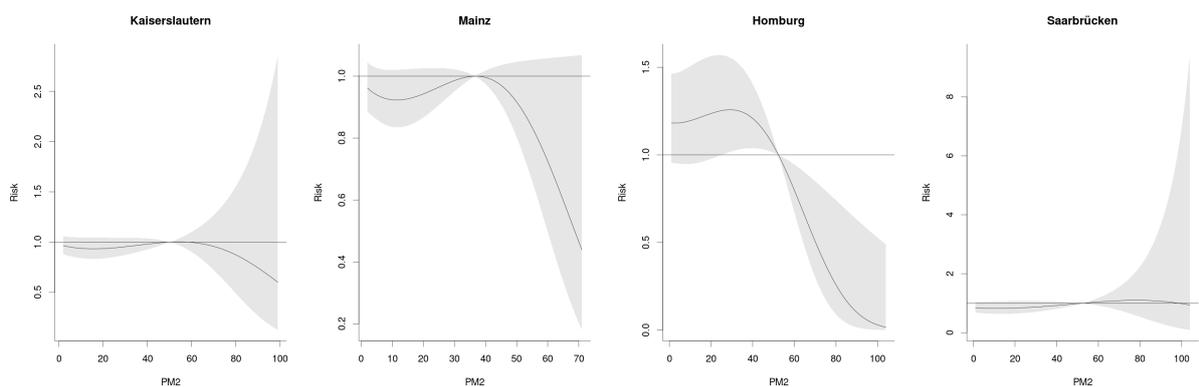


Abbildung 28: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von $PM_{2,5}$ auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 28 beschreibt den nichtlinearen, zeitlich verzögerten Einfluss von $PM_{2,5}$ auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle. Die Ergebnisse unterschieden sich innerhalb der Zentren. In Kaiserslautern und Mainz war keine Risikosteigerung des Schlaganfalls abhängig von den $PM_{2,5}$ -Werten dargestellt. In Kaiserslautern schien es in dem Wertebereich von etwa $50\text{-}60\mu\text{g}/\text{m}^3$ zu keiner

Veränderung des Risikos bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit zu kommen, wobei sowohl niedrigere als auch höhere Werte das Risiko tendenziell verminderten. In Mainz war dies ähnlich. Werte um die $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ führten zu keiner Risikoveränderung und sowohl niedrigere als auch höhere Werte führten tendenziell zu einer Risikominimierung. In Homburg führten höhere $\text{PM}_{2,5}$ -Werten zu einer signifikanten Risikoreduktion des Schlaganfalls. In Saarbrücken hatten die $\text{PM}_{2,5}$ -Werte kaum Einfluss auf die Anzahl der Schlaganfälle.

4.2.1.6 Schwefeldioxid

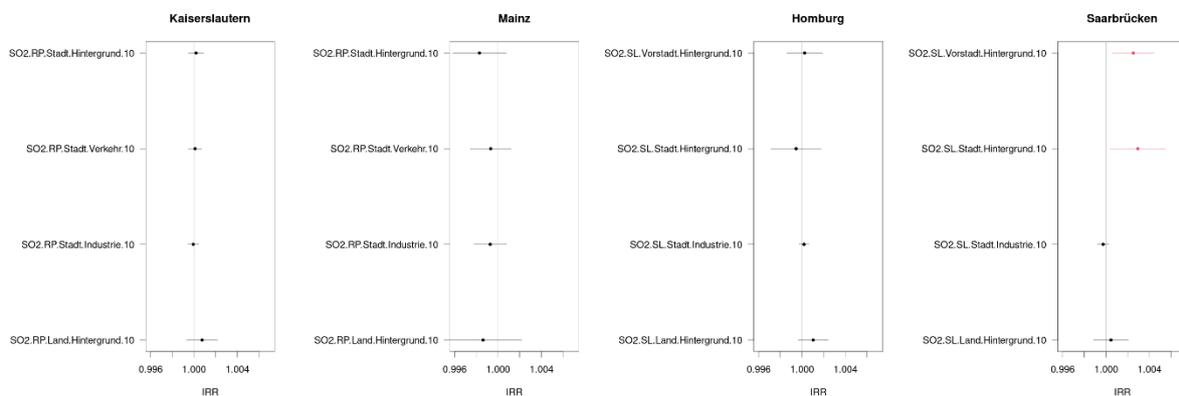


Abbildung 29: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der Schwefeldioxidwerte der jeweiligen Stationen auf die Schlaganfallhäufigkeit

Das Forest-Plot in Abbildung 29 erläutert den linearen, zeitlich verzögerten Einfluss von Schwefeldioxid auf die Anzahl der Schlaganfälle. Zur besseren numerischen Darstellung wurden die Werte mit zehn multipliziert, was in den Graphen durch die Zahl hinter dem jeweiligen Stationstyp kenntlich gemacht wurde. In Kaiserslautern und Mainz wurden alle städtischen Stationstypen berücksichtigt sowie der ländliche Hintergrund. In Homburg und Saarbrücken wurde der Hintergrund und die Industrie in der Stadt, der Hintergrund in der Vorstadt und der ländliche Hintergrund betrachtet. Die Ergebnisse unterschieden sich zwischen den Städten und auch zwischen den verschiedenen Stationstypen. In Saarbrücken waren zwei Ergebnisse signifikant. Sowohl der städtische als auch der vorstädtische Hintergrund zeigte eine signifikante Risikozunahme bei höheren Schwefeldioxid-Werten. Die anderen Ergebnisse in Saarbrücken waren nicht signifikant und zeigten keinen wesentlichen Einfluss der Schwefeldioxidwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit. In Homburg und Mainz wurde ebenfalls kein Einfluss der Schwefeldioxidwerte beobachtet, während die Stationstypen in Mainz eher eine Tendenz hin zu einer Risikoreduktion bei höheren Schwefeldioxid-Werten zeigten, jedoch ohne Signifikanz.

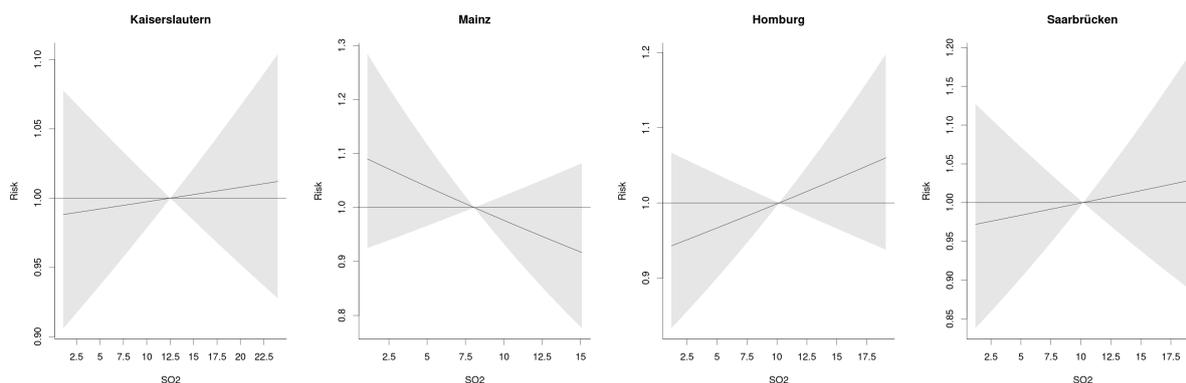


Abbildung 30: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Schwefeldioxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 30 veranschaulicht den linearen, zeitlich verzögerten Einfluss von Schwefeldioxid der gemittelten Messstationen auf die Schlaganfallhäufigkeit. Hier sind vergleichbare Ergebnisse zu dem Forest-Plot in Abbildung 29 festgestellt worden. In Kaiserslautern, Homburg und Saarbrücken führten geringere Schwefeldioxidwerte eher zu einer geringeren Schlaganfallhäufigkeit, wobei mit zunehmenden Emissionswerten auch das Schlaganfallrisiko tendenziell stieg. In Mainz wie auch im obigen Forest-Plot wurde der gegenteilige Effekt beobachtet. Hier führten Werte kleinere Werte zu einer tendenziellen Risikosteigerung und größere Werte eher zu einer Verminderung des Schlaganfallrisikos.

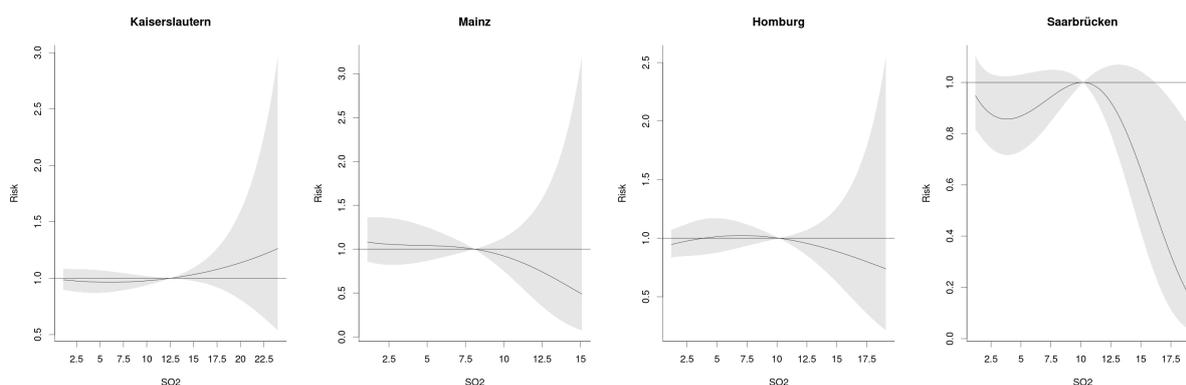


Abbildung 31: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Schwefeldioxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle

Abbildung 31 beschreibt den nichtlinearen Einfluss von Schwefeldioxid auf die Schlaganfallhäufigkeit. In Kaiserslautern, Mainz und Homburg waren keine Ergebnisse signifikant. In Kaiserslautern führten höhere Schadstoffwerte eher zu einer Risikozunahme, während in Mainz und Homburg höhere Schwefeldioxidwerte eher zu einer Risikoabnahme führten.

In Saarbrücken führten große Schwefeldioxid-Werte zu einer signifikanten Reduktion des Schlaganfallrisikos. Dies ist widersprüchlich zur linearen Einzelauswertung des Schadstoffes in Abbildung 29 in der zwei Ergebnisse in Saarbrücken signifikant waren mit $IRR > 1$. Daher wurden auch die nichtlinearen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Stationen und der Schlaganfallhäufigkeit in der folgenden Abbildung untersucht. Diese Abbildung 32 zeigt, dass die Gebiete Vorstadt Hintergrund und Stadt Hintergrund ein signifikant niedrigeres Risiko für kleine Werte im Vergleich zum entsprechenden Referenzwert in dem Forest-Plot der Abbildung 29 hatten. Die IRR ist somit < 1 passend zu der obigen nichtlinearen Auswertung der einzelnen Gebiete in Abbildung 31. Die beiden anderen Gebiete zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Jedoch sieht man in allen vier Plots, dass das Schlaganfallrisiko bei hohen Werten wieder abnimmt, jedoch nicht signifikant. Das Berechnen der Mittelwerte führte dazu, dass der $IRR > 1$ Effekt am rechten Rand verschwand und sich der $IRR < 1$ Effekt am linken Rand durchsetzte. Gemittelt über die jeweiligen Stationen war der Einfluss von Schwefeldioxid jedoch nicht signifikant (Abbildung 33).

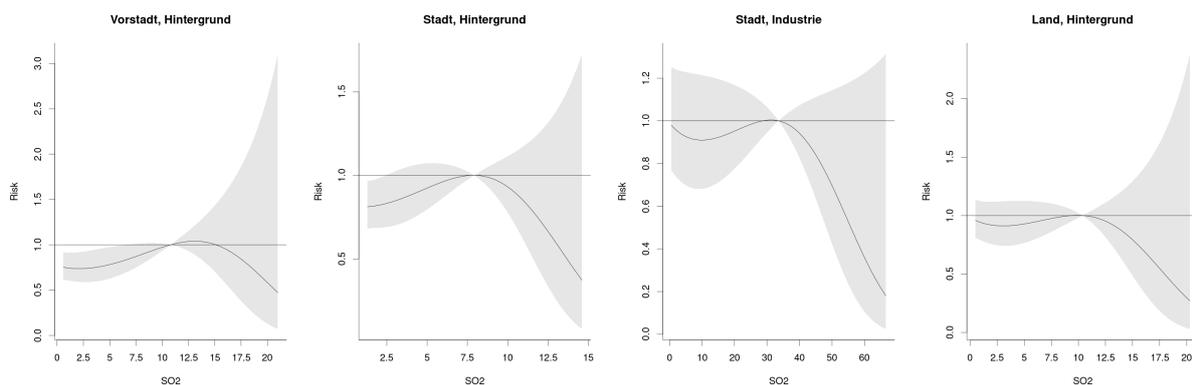


Abbildung 32: Nichtlinearer, zeitlich verzögerter Einfluss von Schwefeldioxid auf die Anzahl der aufgetretenen Schlaganfälle der dargestellten einzelnen Stationstypen

4.2.2 Grafik der gemittelten Werte

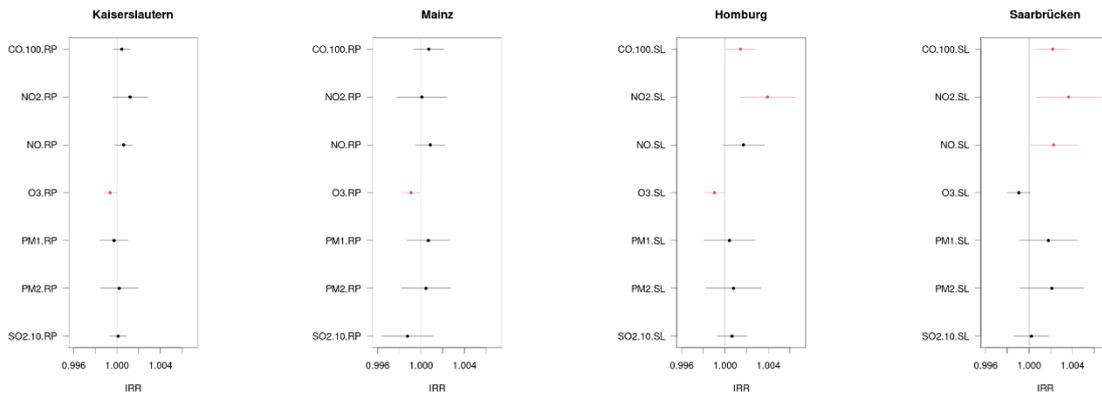


Abbildung 33: Linearer zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit

Das Forest-Plot in Abbildung 33 stellt den linearen, verzögerten Einfluss der über die Stationstypen gemittelten Luftschadstoffe auf die Schlaganfallhäufigkeit dar. In Kaiserslautern gab es ein signifikantes Ergebnis. Höhere Ozonwerte führten zu einer Risikoreduktion des Schlaganfalls. Diese Signifikanz war auch in Homburg und Mainz zu sehen. Das Forest-Plot in Abbildung 21, das den Einfluss der Ozonwerte der einzelnen Messstationen bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit darstellt, zeigt ebenfalls an vielen Messstationen Signifikanzen insbesondere in den genannten Städten. In Kaiserslautern und Mainz waren sonst keine gemittelten Luftschadstoffwerte signifikant. Dies war auch in den Forest-Plots der jeweiligen Luftparameter der einzelnen Messstationen der Fall. Auch in diesen Abbildungen waren in Kaiserslautern und Mainz bis auf die Ozonwerte keine anderen Luftschadstoffe signifikant hinsichtlich des Schlaganfallrisiko. Das Forest-Plot der gemittelten Schadstoffe zeigte zudem, dass erhöhte Kohlenstoffmonoxid und Stickstoffmonoxidwerte das Schlaganfallrisiko tendenziell erhöhten, was sich auch in dem Forest-Plot der einzelnen Stationen widerspiegelte. In Homburg und Saarbrücken zeigte sich dieser Trend ebenfalls. Die obige Abbildung zeigt für die Schadstoffe Kohlenstoffmonoxid und Stickstoffdioxid eine signifikante Erhöhung bezüglich des Schlaganfallrisikos in Homburg und Saarbrücken. In Saarbrücken war ebenfalls der über die Stationstypen gemittelte Stickstoffmonoxidwert signifikant und auch in Homburg war dieser Trend hin zu einer Risikosteigerung bei erhöhten Stickstoffmonoxidwerten ersichtlich. Die Forest-Plots der Luftschadstoffe Kohlenstoffmonoxid, Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxid der einzelnen Stationstypen zeigten ebenfalls oftmals signifikante Ergebnisse mit $IRR > 1$ bei den genannten Schadstoffwerten. Somit ist das Forest-Plot bezüglich dieser über den Stationstypen gemittelten Schadstoffe vergleichbar mit den einzelnen Forest-Plots und zeigt ein ähnliches Ergebnis. Die PM_{10} -Werte und $PM_{2.5}$ -Werte der gemittelten Stationen schienen keinen wesentlichen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko zu haben oder tendenziell bei höheren Feinstaub Emissionen das Schlaganfallrisiko zu erhöhen. Dies deckt sich ebenfalls mit den Forest-Plots der einzelnen Messstationen. Auch Schwefeldioxid schien das Schlaganfallrisiko nicht maßgeblich zu beeinflussen. In Mainz verringerten

höhere Schwefeldioxidemissionen tendenziell das Schlaganfallrisiko. Dies spiegelte sich auch in dem Forest-Plot der einzelnen Messstationen des Schwefeldioxids wieder (Abb.29). In Saarbrücken gab es jedoch eine Diskrepanz. Im gemittelten Wert sah es so aus, als führe das Schwefeldioxid zu keiner Risiko Zu- oder Abnahme bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit, während im einzelnen Forest-Plot in Saarbrücken in zwei Gebieten Signifikanzen mit $IRR > 1$ festgestellt wurden. Inwieweit diese Diskrepanz zustande kam, wurde im obigen Text erläutert. Vergleicht man die Grafik der gemittelten Werte mit denen der Grafiken der Forest-Plots zu den Effekten der einzelnen Stationen, zeigten sich ähnliche Werte und es wurden keine großen Unterschiede festgestellt. Die Forest-Plots zu den Effekten der einzelnen Stationen zeigten zwar zum Teil signifikante Ergebnisse in einzelnen Gebieten, dennoch stimmten diese in der Tendenz zum Großteil mit der Grafik der gemittelten Werte überein. Dies spricht dafür, dass das Mitteln der Schadstoffe über den Stationstypen zu keinen großen Fehlern führt und die Werte plausibel bezogen auf die Gesamtheit der Stationstypen sind.

4.2.3 Ergebnisse der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse

4.2.3.1 Ergebnisse des männlichen Patientenkollektivs

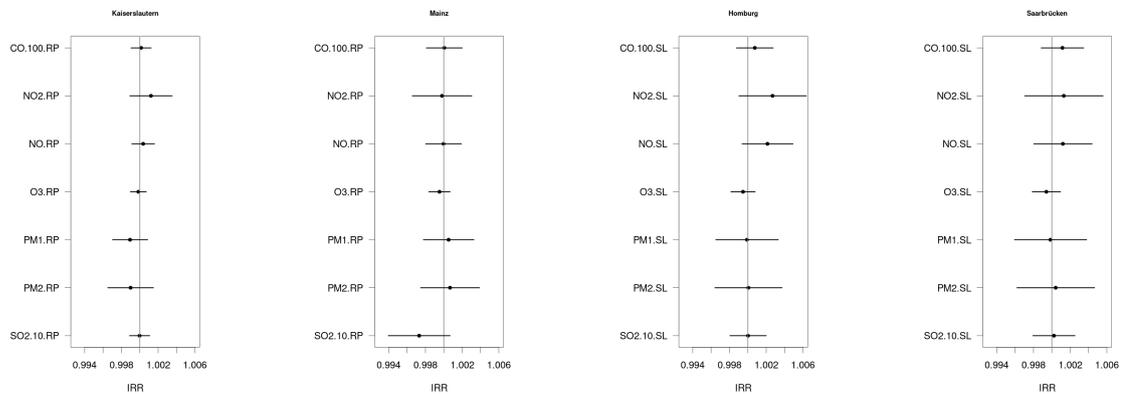


Abbildung 34: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoff-Werte auf die Schlaganfallhäufigkeit des männlichen Patientenkollektivs

In der oberen Abbildung 34 wird der über die Stationstypen gemittelte Wert der Luftschadstoffe bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit des männlichen Patientenkollektivs dargestellt. Verglichen zu der Grafik der gemittelten Werten in Abbildung 33 wurden bei der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse keine signifikanten Zusammenhänge bei den Männern wieder gefunden. Auch hier schienen höhere Kohlenstoffmonoxid-, Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidwerte das Schlaganfallrisiko tendenziell zu erhöhen, jedoch ohne Signifikanz. Auch die Ozonwerte zeigten, wie im gesamten Patientenkollektiv die gleiche Tendenz hin zu einer Risikoreduktion bei steigenden Werten, jedoch auch ohne signifikante Ergebnisse. Die Feinstaub- und Schwefeldioxidwerte beeinflussten im männlichen Patientenkollektiv kaum das Schlaganfallrisiko und zeigten keine klare, einheitliche Tendenz.

4.2.3.2 Ergebnisse des weiblichen Patientenkollektivs

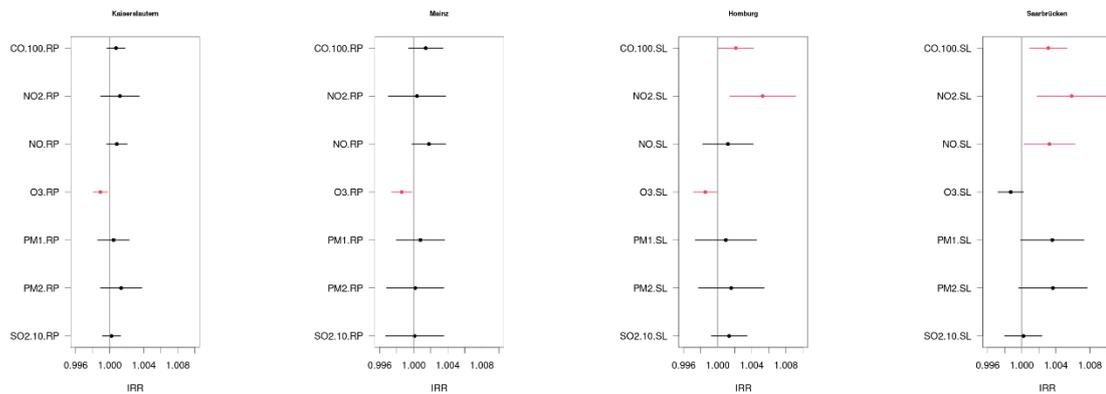


Abbildung 35: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Schlaganfallhäufigkeit des weiblichen Patientenkollektivs

Die Abbildung 35 veranschaulicht den über die Stationstypen gemittelten Wert der Luftschadstoffe bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit des weiblichen Patientenkollektivs. Verglichen zu der Grafik der gemittelten Werten in Abbildung 33 wurden bei der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse alle signifikanten Zusammenhänge bei den Frauen wiedergefunden. Die Ergebnisse der weiblichen Subgruppenanalyse unterschieden sich kaum von der des gesamten Patientenkollektiv. Zusätzlich zu den gleichen signifikanten Ergebnissen hatten auch die nicht signifikanten Ergebnisse ähnliche Tendenzen in der weiblichen Subgruppenanalyse.

4.2.4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse der ICD-10-Diagnosegruppen

4.2.4.1 G45: Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome

Die folgenden Abbildungen 36 bis 40 veranschaulichen die Ergebnisse der über die Stationstypen gemittelten Luftschadstoffwerte bezogen auf die Schlaganfallhäufigkeit innerhalb der einzelnen ICD-10-Diagnosegruppen. Dabei wurden die Diagnosegruppen G45 (zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome), I60 (Subarachnoidalblutung), I61 (Intrazerebrale Blutung), I63 (Hirninfrakt) und I67 (sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten) betrachtet.

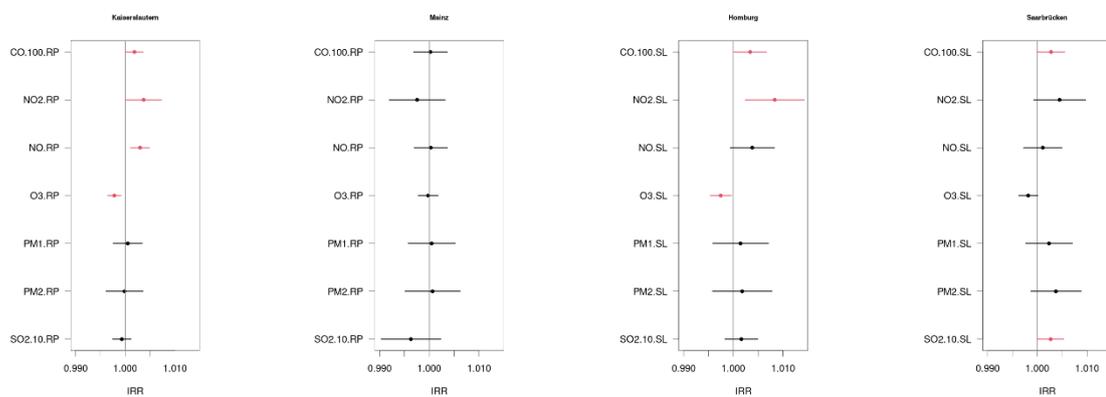


Abbildung 36: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffe auf die Häufigkeit der Diagnosegruppe G45

In der Abbildung 36 sind mehrere Ergebnisse hinsichtlich der Luftschadstoffe und der Schlaganfallhäufigkeit der Diagnosegruppe G45 signifikant. In Kaiserslautern erhöhten höhere Kohlenstoffmonoxid-, Stickstoffmonoxid- und Stickstoffdioxidwerte das Risiko einer zerebralen transitorischen Ischämie und verwandter Syndrome signifikant. Ozon hingegen führte bei höheren Schadstoffwerten zu einer signifikanten Risikoreduktion. In Homburg waren die Ergebnisse vergleichbar, jedoch führte der Parameter Stickstoffmonoxid nicht zu einer signifikanten Risikosteigerung. Die anderen Schadstoffparameter waren ebenfalls wie in Kaiserslautern signifikant. Somit traten die in Homburg in der linearen Auswertung der einzelnen Schadstoffe beobachteten Effekte ebenfalls in der Subgruppenanalyse der Diagnosegruppe G45 auf. In Mainz wurden keine signifikanten Ergebnisse festgestellt. In Saarbrücken erhöhten die Schadstoffe Kohlenstoffmonoxid und Schwefeldioxid das Schlaganfallrisiko der Diagnosegruppe G45 signifikant.

4.2.4.2 I60: Subarachnoidalblutung

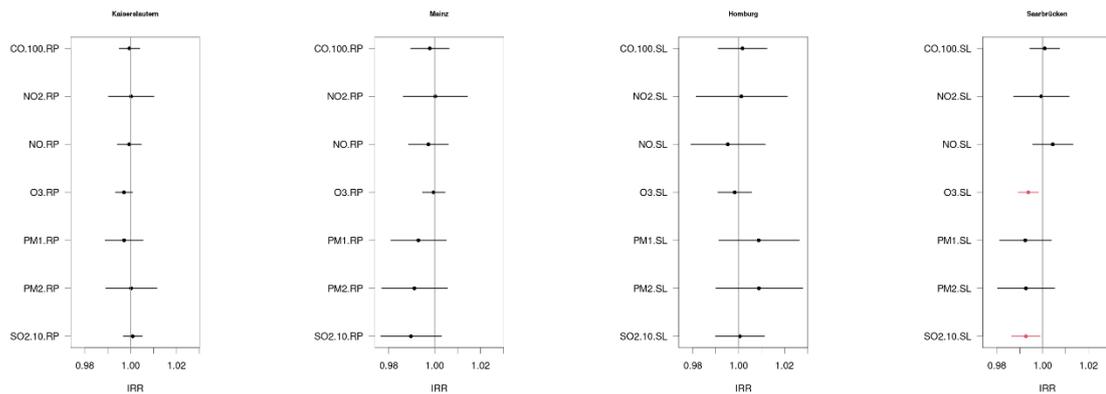


Abbildung 37: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Häufigkeit der Diagnosegruppe I60

In der Diagnosegruppe I60 wurden in den Zentren Kaiserslautern, Mainz und Homburg keine signifikanten Veränderungen des Risikos bezüglich des Auftretens von Subarachnoidalblutungen und der Luftschadstoff-Werte festgestellt. In Saarbrücken führten höhere Ozon-Werte zu einer signifikanten Reduktion von Subarachnoidalblutungen ebenso wie höhere Schwefeldioxidwerte.

4.2.4.3 I61: Intrazerebrale Blutung

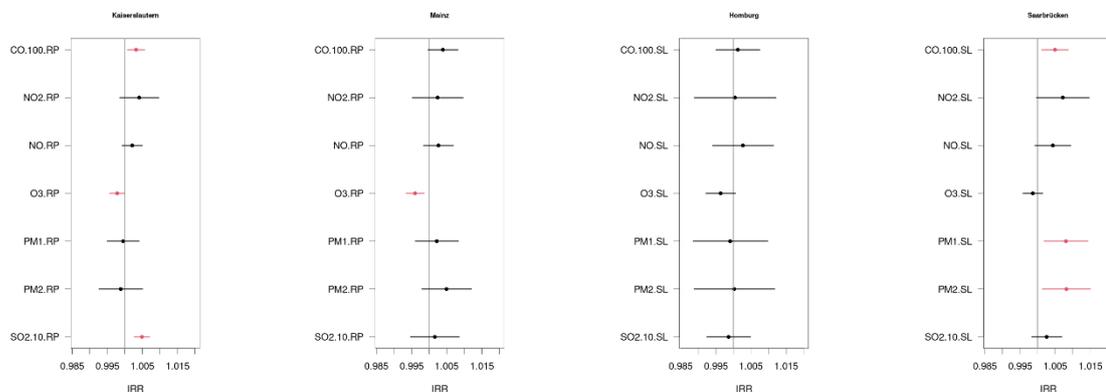


Abbildung 38: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Häufigkeit der Diagnosegruppe I61

In Abbildung 38 ist der lineare Einfluss der gemittelten Luftschadstoffe auf die Häufigkeit der intrazerebralen Blutungen dargestellt. Die rheinlandpfälzischen Zentren zeigten eine signifikante Risikoreduktion bei höheren Ozon Emissionen. Die Kohlenstoffmonoxid- und Schwefeldioxidwerte in Kaiserslautern zeigten ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Auftretens einer intrazerebralen Blutung. Beide Schadstoffe erhöhten das Risiko einer intrazerebralen Blutung bei erhöhten Emissionswerten signifikant. In Homburg gab es keine Luftschadstoffe der jeweiligen gemittelten Stationen, die das Risiko einer Hirnblutung signifikant erhöhten oder verringerten. In Saarbrücken hingegen waren

drei Ergebnisse signifikant. Sowohl erhöhte Kohlenstoffmonoxid als auch erhöhte Feinstaubwerte erhöhten das Risiko einer intrazerebralen Blutung signifikant. Dabei waren sowohl die PM₁₀ als auch die PM_{2,5}-Werte signifikant bezüglich des Risikos einer intrazerebralen Blutung.

4.2.4.4 I63: Hirninfarkt

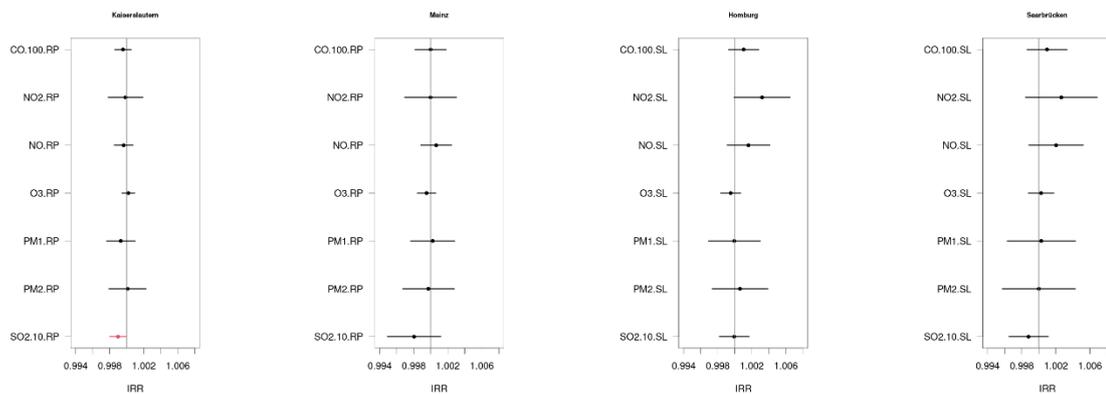


Abbildung 39: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Häufigkeit der Diagnosegruppe I63

Das Forest-Plot in Abbildung 39 illustriert den Einfluss der Luftschadstoffe auf die Schlaganfallhäufigkeit der ICD-10 Diagnosegruppe Hirninfarkt der Zentren Kaiserslautern, Mainz, Homburg und Saarbrücken. Eine relevante Risikoreduktion- oder Risikosteigerung der verschiedenen Luftparameter bezogen auf die Häufigkeit der in der Notaufnahme vorstellig gewordenen Patienten mit einem Hirninfarkt wurde in keinem der vier Zentren festgestellt.

4.2.4.5 I67: Sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten

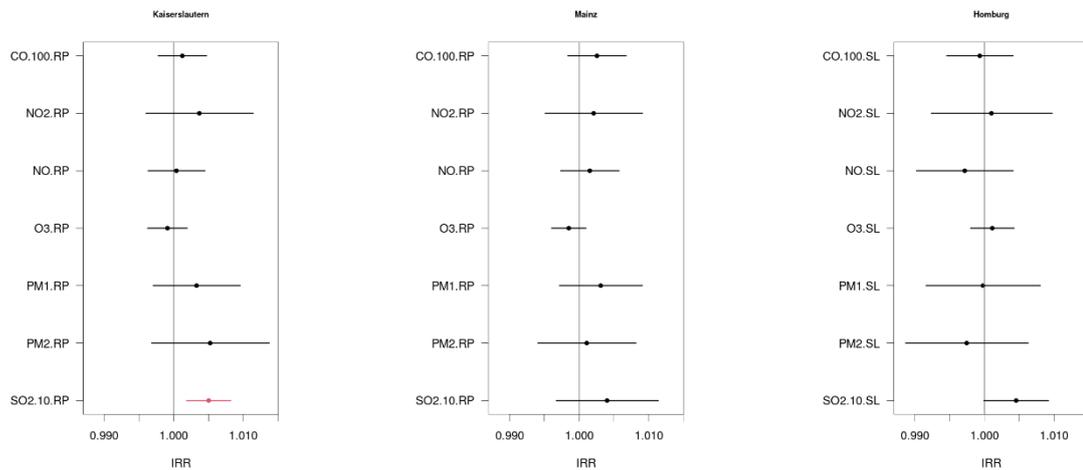


Abbildung 40: Linearer, zeitlich verzögerter Einfluss der gemittelten Luftschadstoffwerte auf die Häufigkeit der Diagnosegruppe I67

Die obige Abbildung stellt das lineare Risiko der Luftschadstoffe auf die Häufigkeit der Schlaganfälle der Diagnosegruppe „sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten“ dar. Berücksichtigt wurden die Zentren Kaiserslautern, Mainz und Homburg. In Saarbrücken erfolgte keine Zuordnung der Patienten mit Schlaganfall in der Notaufnahme zu der obigen Diagnosegruppe. Daher wurde aufgrund der fehlenden Datenlage keine Auswertung des Schlaganfallrisikos der obigen ICD-10-Diagnose bezüglich der Luftschadstoffparameter für Saarbrücken erstellt. Die Auswertung ergab ein signifikantes Ergebnis in Kaiserslautern. Dort führten erhöhte Schwefeldioxidwerte zu einer relevanten Risikosteigerung der Anzahl der Schlaganfälle der Diagnosegruppe. Die sonstigen Luftschadstoffe zeigten keine Signifikanz hinsichtlich eines veränderten Schlaganfallrisikos.

5. Diskussion

Luftverschmutzung stellt laut Angaben der WHO eines der größten Umweltrisiken für die öffentliche Gesundheit der Menschen dar und ist ein globales Problem. Bei hohen Schadstoffwerten insbesondere in den einkommensschwachen Ländern ist deren Betrachtung hinsichtlich ihres Einflusses auf die menschliche Gesundheit zunehmend Gegenstand aktueller Forschungen. Der Einfluss der Luftqualitätsparameter auf die Schlaganfallhäufigkeit wird in der Wissenschaft kontrovers diskutiert. Es wurden bereits Gesundheitsschäden des Atemwegtraktes sowie kardiovaskulärer Erkrankungen infolge der Luftverschmutzung festgestellt. Daher ist es von großer Wichtigkeit einen möglichen Einfluss der Schadstoffe auch auf neurologische Erkrankungen wie den Schlaganfall der weltweit einer der führenden Todesursachen darstellt, zu ermitteln.

5.1 Statistische Auswertung

In unserer Untersuchung konnten wir keinen eindeutigen signifikanten Zusammenhang bezüglich der untersuchten Parameter zur Luftverschmutzung und dem Einfluss dieser auf das Schlaganfallrisiko feststellen. Es fanden sich lediglich Trends und einzelne signifikante Ergebnisse. Wir nehmen an dass die Luftverschmutzung in Deutschland bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls keinen signifikanten oder einen nur geringfügigen Einfluss hat. Die in unseren Ergebnissen beobachteten fehlenden oder nur sehr geringen Effekte der Luftparameter auf den Schlaganfall sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich die Luftqualität in den letzten Jahren in Deutschland deutlich verbessert hat und im internationalen Vergleich insgesamt als gut bezeichnet werden kann. Daher wäre es denkbar, dass möglicherweise nur Risikogruppen, die an Regionen mit hoher Schadstoffbelastung leben oder entsprechende Vorerkrankungen aufweisen, einem relevanten Risiko ausgesetzt sind. Dies konnte jedoch im Rahmen dieses Studiendesigns nicht gezielt untersucht werden. Die Luftverschmutzung ist insbesondere in zahlreichen Entwicklungsländern oftmals deutlich höher als in Deutschland, so dass unsere Studienergebnisse nur für Länder mit einer vergleichbaren Luftqualität gelten.

Bei der statistischen Auswertung der Fragestellung wurden sowohl die Effekte der einzelnen Stationstypen als auch der gemittelte Effekt der Stationstypen auf die Schlaganfallhäufigkeit untersucht. Es fand sich ein Trend bezüglich steigender CO, NO und NO₂- Werte, welche das Schlaganfallrisiko tendenziell erhöhten. Steigende O₃ Belastungen hingegen senkten tendenziell das Schlaganfallrisiko. Die Auswertung der PM₁₀ und PM_{2,5} Schadstoffe zeigte zum Teil Diskrepanzen zwischen den Zentren und je nach Partikelgröße. Tendenziell steigerten erhöhte Feinstaub-Werte das Schlaganfallrisiko jedoch ohne signifikante Ergebnisse. Bei den geschlechtsspezifischen

Subgruppenanalyse der Frauen wurden alle signifikanten Zusammenhänge wiedergefunden, bei den Männern hingegen keine.

5.1.1 Multiples Testproblem

Das Multiples-Testproblem entsteht, wenn mehrere Nullhypothesen untersucht werden und somit mehrere statistische Tests mit demselben Datensatz durchgeführt werden. Dieses Testproblem findet sich auch bei der großen Datenmenge und Anzahl an statistischen Testungen in der hier vorliegenden Dissertationsarbeit. In diesem Fall wäre eine Korrektur der p-Werte notwendig, um den Fehler 1. Art nicht zu erhöhen und so die Nullhypothese nicht fälschlicherweise abzulehnen. Um der Kumulation des Fehlers 1. Art entgegenzuwirken, könnte eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt werden. Da es sich in dieser Dissertationsarbeit um eine explorative Fragestellung handelt, wurde auf diese Korrektur verzichtet. Das Problem des multiplen Testens ist dennoch bei der Auswertung und Einordnung der vorliegenden Ergebnisse zu berücksichtigen. In Folgestudien müsste die Validität der p-Werte weiter überprüft werden.

5.2 Das Patientenkollektiv

In der statistischen Analyse wurde eine große Menge an Patientendaten der Krankenhäuser der Maximalversorgung in Kaiserslautern, Mainz, Homburg und Saarbrücken analysiert. Insgesamt wurden während der im obigen Teil erwähnten Zeiträume Daten von 67.033 Patienten erhoben. Die erhobenen Luftparameter, welche in einem zwanzigjährigen Zeitraum erfasst wurden, unterlagen ebenfalls einem großen Datensatz. Dies ermöglichte es die Entwicklung der Schadstoffwerte im zeitlichen Verlauf zu beurteilen sowie Trends und Zusammenhänge zu erkennen. Der große Datensatz erhöhte zudem die statistische Aussagekraft und führte zu einer Robustheit der Daten gegenüber Stichprobenschwankungen.

Die vier Kliniken lagen räumlich in einem Umkreis von höchstens 150 km zueinander. Diese räumliche Nähe führte dazu, dass klimatisch ähnliche Bedingungen herrschten und ermöglichte eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse miteinander. Ebenfalls waren Männer und Frauen ähnlich häufig von einem Schlaganfall betroffen, weshalb die Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs der Kliniken gut miteinander verglichen werden konnten. Auch die einzelnen ICD-10-Subgruppen waren innerhalb der Kliniken prozentual ähnlich häufig vertreten und ermöglichten eine Vergleichbarkeit der vier Städte miteinander.

5.3 Einfluss der Luftqualitätsparameter

Derzeit sind die genauen pathophysiologischen Vorgänge inwieweit Luftschadstoffe das Schlaganfallrisiko beeinflussen nicht gänzlich geklärt und Gegenstand aktueller Forschung und Wissenschaft. Man geht davon aus, dass Luftschadstoffe das Schlaganfallrisiko durch Auslösen einer systemischen Entzündungsreaktion beeinflussen (MICHEU et al., 2020). Die mit der Atemluft eingeatmeten Luftschadstoffe führen zunächst im Atemwegstrakt zu einer Entzündungsreaktion, die sich auch systemisch ausbreiten kann (BROOK et al., 2010). Als Folge der systemischen Entzündungsreaktion führen verschiedene pathophysiologischen Vorgänge zu erhöhter Thrombogenität, vaskulärer Dysfunktion, Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques sowie Vasokonstriktion der Gefäße (RAJAGOPALAN et al., 2018). Ebenfalls wird vermutet, dass die Schadstoffe das autonome Nervensystem beeinflussen und zu dessen Dysregulation führen können, was sich unter anderem in Form erhöhten Blutdrucks zeigt. Dieser Zusammenhang konnte in Expositionsstudien demonstriert werden (HUDDA et al., 2021). Aktuelle Studien zeigen, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen längerfristiger Schadstoffbelastung und arterieller Hypertonie, dem Voranschreiten atherosklerotischer Gefäßveränderungen, sowie kardialer Arrhythmien gibt (HART et al., 2021; LIANG et al., 2020; WANG et al., 2014).

In meiner Arbeit wurde der Einfluss der Luftparameter CO, NO, NO₂, O₃, PM₁₀, PM_{2,5} und SO₂ auf den Schlaganfall untersucht. In der Literatur gibt es diverse Studien, welche signifikante Zusammenhänge der einzelnen Luftschadstoffe auf die Schlaganfallhäufigkeit darstellen. Teilweise gibt es innerhalb der Studien Diskrepanzen bezüglich der einzelnen Schadstoffe und dem Einfluss dieser auf den Schlaganfall, sowie dem vorgegebenen Lag-Zeitraum. So ist unklar, in welchem Zeitraum nach Schadstoff-Exposition das Schlaganfall Risiko erhöht ist und das Ereignis eintritt. Man geht von einer erheblichen Variabilität aus. So könnte der Schlaganfall in unmittelbarem Zeitraum nach der Schadstoff-Exposition oder auch erst Monate später auftreten. Dies erschwert es bei kurzfristiger Schadstoffbelastung den korrekten Zeitraum zwischen Schadstoff-Exposition und Ereignis festzustellen. Ebenfalls ist es schwierig, den isolierten Einfluss der einzelnen Schadstoffe auf die Schlaganfallhäufigkeit zu betrachten, da man oftmals mehreren Schadstoffen gleichzeitig ausgesetzt ist und nicht nur einzelnen. Oftmals interagieren die einzelnen Schadstoffe miteinander und können sich in ihrer gesundheitsschädlichen Wirkung potenzieren oder möglicherweise negativen Effekten einzelner Schadstoffe entgegenwirken (KULICK et al., 2023).

In der Hauptanalyse dieser Arbeit zeigte sich, dass steigende CO, NO und NO₂- Werte das Schlaganfallrisiko tendenziell erhöhten. In Saarbrücken war in der linearen Auswertung für alle drei Schadstoffe und in der nicht linearen Auswertung für NO₂ ein signifikanter Zusammenhang festgestellt worden. Eine aktuelle Metaanalyse mit über 18 Millionen Schlaganfällen ischämischer Genese zeigte, dass eine kurzzeitige Exposition gegenüber den Luftschadstoffen NO₂, CO, SO₂, O₃, PM₁, PM_{2,5} und

PM₁₀ zu einer signifikanten Erhöhung des Schlaganfallrisikos führte. Die Schadstoffe SO₂, PM_{2,5} und PM₁₀ waren zudem mit erhöhter Schlaganfallmortalität assoziiert. Etwa 60% der Studien stammten aus dem asiatischen Raum und 40% aus dem europäischen und US-amerikanischen Raum (TOUBASI, AL-SAYEGH, 2023).

In einer Metaanalyse von Shah et al zeigten 94 Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Luftschadstoffen CO, NO₂, PM_{2,5}, SO₂ und einem erhöhten Schlaganfallrisiko sowie bei Eintritt des Schlaganfalls möglicherweise daran zu versterben. Betrachtet wurde der Zeitraum bis eine Woche vor dem Schlaganfall. Die meisten Studien der Metaanalyse wurden in einkommensstarken Ländern wie den USA und Europa durchgeführt. In den Studien der einkommensschwächeren Länder wurde eine größere Signifikanz zwischen NO₂ und dem Schlaganfallrisiko festgestellt als in vergleichbaren Studien einkommensstärkerer Nationen (SHAH et al., 2015). Aufgrund der höheren Schadstoffbelastung der einkommensschwächeren Länder gibt es zunehmend Studien, welche den Einfluss der Länder mit erhöhten Luftschadstoffen auf gesundheitliche Risiken untersuchen. Eine mit meiner Datenauswertung vergleichbare chinesische Studie des Jahres 2020 zeigte einen signifikanten Einfluss von NO₂, O₃, und PM_{2,5} auf das Schlaganfallrisiko. In dieser Studie wurde wie in meiner Arbeit der Zeitraum der letzten vier Tage berücksichtigt. Diese Signifikanzen zeigten sich sowohl für die männliche als auch weibliche Bevölkerung und für den ischämischen Schlaganfall sowie den hämorrhagischen Schlaganfall (GUO et al., 2020). Eine chinesische Studie des gleichen Jahres beobachtete ebenfalls signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Schadstoff-Werte O₃, PM₁₀, und PM_{2,5} und dem Schlaganfallrisiko (CHEN et al., 2020). Eine aktuelle Studie in den USA hingegen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang der Schadstoff-Werte PM_{2,5}, NO, NO₂, CO bezogen auf das Schlaganfallrisiko (FILIGRANA et al., 2022). Eine weitere US-amerikanische Studie, welchen den Einfluss von NO₂ und PM₁₀ auf das Schlaganfallrisiko untersuchte, stellte ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge fest (MAHESWARAN et al., 2014). Es ist unklar, weshalb die Ergebnisse der Studien zum Teil stark variieren. Mögliche Ursachen sind zum einen die unterschiedliche Schadstoffbelastung, den die Menschen in den jeweiligen Regionen ausgesetzt sind. Ebenfalls sind die Studiendesigns sehr heterogen und unterscheiden sich zum Teil wie beispielsweise hinsichtlich der Studiengröße. Wie schon zuvor beschrieben ist es zudem oft schwierig den genauen Zeitpunkt zwischen Schadstoffbelastung und Schlaganfallereignis zu eruieren. Es ist wichtig in Betrachtung zu ziehen, dass sich die Schlaganfälle ätiologisch voneinander unterscheiden und die einzelnen Luftschadstoffe möglicherweise einen unterschiedlich großen Einfluss auf die jeweiligen Schlaganfall-Subgruppen haben. Der Einfluss der Luftparameter auf die einzelnen Subgruppen wird jedoch derzeit in den Studien kaum betrachtet und oftmals nur hinsichtlich ischämischer oder hämorrhagischer Genese unterschieden. Die meisten Studien zeigten eher signifikante Zusammenhänge zwischen dem Einfluss der Luftschadstoffe auf den ischämischen Schlaganfall als auf den hämorrhagischen (GU et al., 2020; WELLENIUS et al., 2005).

Eine weitere US-amerikanische Studie betrachtete den Einfluss der letzten drei Tage auf das Schlaganfallrisiko, wobei das Risiko der Luftschadstoffe auf den ischämischen sowie hämorrhagischen Schlaganfall unabhängig voneinander untersucht wurde. Es wurden signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer Risikoerhöhung des ischämischen Schlaganfalls der Schadstoffe CO, NO₂, SO₂ und PM₁₀ festgestellt, jedoch keine signifikanten Zusammenhänge bezogen auf den hämorrhagischen Schlaganfall (WELLENIUS et al., 2005).

Eine im Lancet veröffentlichte Studie des Jahres 2021 setzte sich ebenfalls mit der Fragestellung des Zusammenhangs der Schadstoffe und dem Schlaganfallrisiko auseinander. Die Studie betrachtete ebenfalls isoliert das Risiko der Schadstoffe auf den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall und betrachtete zudem den Einfluss der Schadstoffe auf die unterschiedlichen Schlaganfallformen des ischämischen Schlaganfalls anhand der TOAST-Klassifikation. Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich das Schlaganfallrisiko des ischämischen Schlaganfalls sowohl nach kurzzeitiger als auch langfristiger Schadstoffbelastung signifikant erhöhte. Dabei waren insbesondere die einkommensschwächeren Nationen, welche höheren Schadstoff-Werten ausgesetzt waren, stärker betroffen. Der Einfluss der Schadstoffe auf den ischämischen Schlaganfall war höher bei kardial vorbelasteten Patienten sowie bei einer makroangiopathischen oder mikroangiopathischen Schlaganfallgenese. Eine kurzzeitige Schadstoffbelastung erhöht ebenfalls das Risiko intrazerebraler Blutungen, führte jedoch zu keiner relevanten Risikoerhöhung des hämorrhagischen Schlaganfalls insgesamt (VERHOEVEN et al., 2021).

In mehreren epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Schadstoffbelastung und der Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen sowie kardiovaskulärer Mortalität festgestellt werden. Diese Effekte waren bei langfristiger Schadstoffbelastung meist deutlicher ausgeprägt (DE BONT et al., 2022; LEE et al., 2020; RAJAGOPALAN et al., 2018). Die Studie von de Bont zeigte, dass eine kurzfristig erhöhte Belastung mit den Luftschadstoffen PM_{2.5}, PM₁₀ und NO_x mit arterieller Hypertonie, häufigeren Myokardinfarkten und Schlaganfall assoziiert war. Längerfristige PM_{2.5} Schadstoffbelastung waren mit einem erhöhten Atherosklerose-Risiko, arterieller Hypertonie und Schlaganfällen vergesellschaftet (DE BONT et al., 2022). Eine weitere Studie des Jahres 2021 beschäftigte sich mit dem Einfluss der Luftschadstoffe in Konzentrationen unterhalb der WHO Air Quality Richtlinien und dem Einfluss dieser auf die menschliche Gesundheit. In der Studie wurde beobachtet, dass erhöhte CO, NO₂ und PM_{2.5} Werte die Gesamtmortalität erhöhten und auch das Schlaganfallrisiko erhöhten. Ebenfalls erhöhte NO₂ das Risiko eine koronare Herzerkrankung zu erleiden (BRUNEKREEF et al., 2021). Dies lässt vermuten, dass die Schadstoffe die Hirngefäße über ähnliche pathophysiologische Vorgänge schädigen, wie die Herzkranzgefäße. Zudem zeigten die Studien, dass die Luftschadstoffe negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben in Form der oben beschriebenen Mechanismen, wie Blutdruckerhöhung und einem erhöhten Atherosklerose-Risiko. Atherosklerose sowie Bluthochdruck sind jedoch ebenfalls wichtige Risikofaktoren des Schlaganfalls. Dies legt nahe, dass die Luftschadstoffe zusätzlich über diese

Pathomechanismen auch indirekt das Schlaganfallrisiko erhöhen. Eine derzeit aktuelle Studie fand signifikante Zusammenhänge hinsichtlich der Luftschadstoffe NO, NO₂ und PM_{2,5} und einem erhöhten Schlaganfallrisiko sowie Kopfschmerzen, Parkinson, Demenz und MS Exazerbationen. Dies legt nahe, dass die Luftparameter auch andere neurologische Erkrankungen beeinflussen, welches in weiteren Studien näher untersucht werden sollte, um den Einfluss der Luftschadstoffe auch auf andere neurologische Erkrankungen besser zu verstehen (LOUIS et al., 2023).

In der vorgestellten Arbeit wurden vermehrt signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Ozonbelastung und dem Schlaganfallrisiko festgestellt. Die Ergebnisse der Hauptanalyse zeigten eine Signifikanz hinsichtlich erhöhter Ozon-Werte und einer Reduktion des Schlaganfallrisikos. In den linearen Auswertungen waren die Ergebnisse für Kaiserslautern, Mainz und Homburg signifikant. Diese Signifikanz zeigte sich jedoch in keiner der nichtlinearen Auswertungen. Das Ergebnis muss jedoch kritisch hinterfragt werden. Auch wenn Ozon in der Auswertung eher auf eine Risikoreduktion des Schlaganfalls hindeutete, zeigten Studien, dass sich Ozon negativ auf das kardiorespiratorische System auswirken kann und laut der MAK-Kommission (Maximale-Arbeitsplatz-Konzentration) der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Verdacht steht krebserregend zu sein. Laut des Global Burden of Disease Berichtes des Jahres 2017 konnte Ozon mit 472.000 vorzeitigen Todesfällen in Verbindung gebracht werden. Steigende Ozonwerte können somit andere gesundheitsschädliche Auswirkungen haben, die wiederum das Schlaganfallrisiko beeinflussen können. Ebenfalls scheint der Sommer einen protektiven Einfluss auf den Schlaganfall zu haben (SIPILÄ et al., 2017). Im Sommer sind die O₃ Emissionen tendenziell höher und dieser protektive Effekt des Sommers auf den Schlaganfall könnte erklären, weshalb trotz höherer O₃ Werte das Schlaganfallrisiko niedriger ist. In der Graphik in Abbild. 8 im deskriptiven Ergebnisteil wurde festgestellt, dass die Ozonwerte stagnierten, beziehungsweise tendenziell im zeitlichen Verlauf gesunken waren. Dies ist auf sogenannte „Ozon-Vorläufersubstanzen“, welche verglichen zu Ende der 1990-er Jahre in geringerem Maße ausgestoßen werden, zurückzuführen. Trotz Klimawandels und damit einhergehend immer häufigeren Hitzewellen halten sich die Ozonwerte daher stabil.

Viele Studien betrachten den isolierten Effekt der PM_{2,5} und PM₁₀ Emissionswerte auf den Schlaganfall. Feinstaub wird als einer der gefährlichsten Luftschadstoffe wahrgenommen und Studien legen nahe, dass sich Feinstaubbelastung in Form erhöhter Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität, erhöhter Frühgeburtlichkeit sowie einer Verschlechterung bestehender Krankheiten negativ auf die Gesundheit auswirken kann. Laut Angaben der Global Burden of Disease Study des Jahres 2017 sind etwa 2,9 Millionen Todesfälle im Jahr auf Feinstaub zurückzuführen (ROTH et al., 2020). Auch die aktuelle Studienlage beschreibt teilweise einen Zusammenhang zwischen den Feinstaubemissionen und kardiovaskulärer Ereignisse sowie erhöhtem Schlaganfallrisiko. In mehreren chinesischen Studien konnte ein nachteiliger Effekt sowohl von kurzzeitiger als auch längerfristiger Feinstaubbelastung auf die menschliche Gesundheit festgestellt werden (GU et al., 2020; QIU et al., 2017; ZHANG et al., 2021). Eine Studie in Beijing stellte fest, dass an Tagen, in denen die PM_{2,5}-

Werte $>150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ überschritten, das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls um 7,1% stiegen, verglichen mit Tagen, an denen die $\text{PM}_{2,5}$ -Werte niedriger waren (ZHANG et al., 2021). Eine weitere chinesische Studie untersuchte den Einfluss von $\text{PM}_{2,5}$ auf Krankenhauseinweisungen aufgrund einer TIA sowie ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfälle. Dabei wurden über 8 Millionen Krankenhauseinweisungen in 248 chinesischen Städten in einem fünfjährigen Zeitraum berücksichtigt. Es wurden signifikante Ergebnisse bezüglich einer Erhöhung der $\text{PM}_{2,5}$ -Werte um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und Krankenhauseinweisungen aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA beobachtet. Es wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der $\text{PM}_{2,5}$ -Werte und dem vermehrten Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle festgestellt (GU et al., 2020). Eine US-amerikanische Studie stellte keine signifikanten Zusammenhänge der $\text{PM}_{2,5}$ -Werte und des Schlaganfallrisikos fest (FILIGRANA et al., 2022). Eine weitere Metaanalyse der American Heart Association untersuchte den Zusammenhang der Feinstaub-Werte unterschiedlicher Partikelgröße auf das Schlaganfallrisiko. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Feinstaubwerte und Krankenhauseinweisungen aufgrund eines Schlaganfalls festgestellt, aber es zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich einer Erhöhung der Schlaganfall Mortalität bei um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ steigenden $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} -Werten (WANG et al., 2014).

In der Abbildung 9 und 10 im deskriptiven Teil meiner Arbeit zeigt die Graphik, dass im Jahr 2003 und 2006 verglichen mit den vorhergehenden Jahren höhere PM_{10} -Werte gemessen wurden. Dies war auf meteorologische Bedingungen zurückzuführen, welche den Austausch des Schadstoffes mit der Umgebungsluft verringerten. Auch zukünftig gehen Experten davon aus, dass trockenere Winterepisoden und damit einhergehende geringere Windgeschwindigkeiten den Abtransport der Schadstoffe verringern und folglich die Feinstaub-Werte steigen könnten. Dennoch waren die Feinstaubwerte deutschlandweit in den letzten Jahren meist unter $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und sowohl im europäischen Raum als auch in den USA sind die Werte deutlich niedriger als im asiatischen Raum.

Die Ergebnisse meiner Hauptanalyse zeigten bis auf einen signifikanten Zusammenhang der PM_{10} und $\text{PM}_{2,5}$ Emissionen in der Diagnosegruppe der intrazerebralen Blutungen in Saarbrücken keine signifikanten Zusammenhänge. Die Studienlage in den USA und Europa variierte und zeigte oftmals keine signifikanten Zusammenhänge (FILIGRANA et al., 2022; MAHESWARAN et al., 2014; VIVANCO-HIDALGO et al., 2018). Die oben benannten chinesischen Studien hingegen zeigten oftmals Signifikanzen bezüglich erhöhter Feinstaubwerte und dem Risiko ischämischer Schlaganfälle. Es gibt keinen unteren Grenzwert, bei dem Luftschadstoffe als harmlos für die Menschen gelten (BRUNEKREEF et al., 2021; DOMINICI et al., 2022). Dennoch legen die Studien nahe, dass die Höhe der Feinstaub-Emissionen das Schlaganfallrisiko beeinflussen könnten.

5.3.1 Einfluss langfristiger Luftschadstoff-Exposition auf das Schlaganfallrisiko

Bei meiner Fragstellung sowie in vielen weiteren Studien bezüglich Luftverschmutzung und gesundheitlicher Risiken wurde der kurzzeitige Effekt der Schadstoffe meist ebenfalls mit einem Lag von 3 Tagen auf die Schlaganfallhäufigkeit untersucht. Interessant ist es jedoch, auch den Einfluss einer längerfristigen Schadstoffbelastung zu betrachten. Auch hier zeigte sich die Studienlage bezüglich eines längerfristigen Einflusses der Schadstoffe auf den Schlaganfall gemischt. Einige Studien stellten keine signifikanten Zusammenhänge fest (LJUNGMAN, MITTLEMAN, 2014; SCHEERS et al., 2015). Mehrheitliche Literatur hingegen legt nahe, dass ein Zusammenhang zwischen längerfristiger Schadstoffbelastung und erhöhter Schlaganfallhäufigkeit besteht. Die ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects), eine der größten europäischen Studien, untersuchte den langfristigen Einfluss der Luftschadstoffe mittels Daten aus 22 europäischen Kohortenstudien hinsichtlich des Risikos kardiovaskulärer Mortalität. Diese Studie fand signifikante Zusammenhänge bezüglich längerfristiger PM_{2,5} und PM₁₀ Schadstoffbelastungen und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (BEELLEN et al., 2014). Eine weitere Studie des Jahres 2020 betrachtete die langfristige PM_{2,5} Schadstoffbelastung in 21 verschiedenen Ländern, welche unterschiedlich hohen PM_{2,5} Schadstoffen ausgesetzt waren. Hier zeigte sich eine signifikante Risikozunahme des Schlaganfalls bei einer Erhöhung des PM_{2,5}- Wertes um 10µg/m³ (HYSTAD et al., 2020).

Andere europäische Studien sowie US-amerikanische Studien zeigten ebenfalls Zusammenhänge zwischen erhöhten längerfristigen Schadstoffbelastungen und einem erhöhten Schlaganfallrisiko (ANDERSEN et al., 2012; DANESH YAZDI et al., 2019; HOFFMANN et al., 2015; SHIN et al., 2019; STAFOGGIA et al., 2014). Eine Studie des ESCAPE-Projekts untersuchte die Daten von elf Kohorten und fand signifikante Ergebnisse bezüglich PM_{2,5} und PM₁₀- Emissionen. Dabei erhöhte sich bei einer jährlichen Erhöhung der PM_{2,5}- Werte um 5µg/m³ das Schlaganfall-Risiko um 19% (STAFOGGIA et al., 2014). Eine weitere europäische Studie untersuchte den Zusammenhang von verkehrsbedingten Luftschadstoffen, hauptsächlich NO₂, und dem Schlaganfall. Dabei zeigte sich eine Signifikanz bezüglich einer längerfristigen Schadstoffbelastung mit erhöhten NO₂- Werten und ischämischen Schlaganfällen. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang bezüglich hämorrhagischer Schlaganfälle (ANDERSEN et al., 2012).

Eine Metaanalyse, welche den längerfristigen Einfluss des Schadstoffes PM_{2,5} auf das Schlaganfallrisiko betrachtet, zeigte signifikante Zusammenhänge bei einer Erhöhung der Schadstoffbelastung um 10µg/m³ bezüglich eines um 13% erhöhten Risikos einen Schlaganfall zu erleiden und ein um 24% erhöhtes Risiko bezüglich zerebrovaskulärer Mortalität (ALEXEEFF et al., 2021). Weitere asiatische Studien zeigten ebenfalls signifikante Zusammenhänge längerfristiger Schadstoffbelastung auf das Schlaganfallrisiko (KIM et al., 2017; QIU et al., 2017).

Aktuell betrachten die Studien zunehmend den Einfluss der Schadstoffbelastung auf den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall getrennt voneinander. Dabei erhofft man sich, durch Betrachtung des getrennten Risikos einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls zu erleiden, mögliche Diskrepanzen innerhalb der Studien, welche nur das Gesamt-Schlaganfallrisiko betrachten, aufzudecken. Dabei zeigten die meisten Studien, wie auch die Studien zur kurzzeitigen Schadstoffbelastung bezüglich des Schlaganfallrisiko eher signifikante Ergebnisse hinsichtlich längerfristiger Schadstoffbelastung und dem Auftreten ischämische Schlaganfälle und nicht hämorrhagischer Schlaganfälle (AMINI et al., 2020; ANDERSEN et al., 2012; KIM et al., 2017; QIU et al., 2017; SONG et al., 2021; WELLENIUS et al., 2005).

5.3.2 Einfluss der Luftqualitätsparameter der ICD-10-Subgruppenanalyse

Die ICD-10-Subgruppenanalyse zeigte teilweise inhomogene Ergebnisse und es konnte bei keinem der Luftparameter ein an allen vier Standorten signifikanter Zusammenhang der einzelnen Diagnosegruppen bezüglich des Schlaganfallrisikos festgestellt werden. Lediglich an einzelnen Standorten wurden signifikante Zusammenhänge festgestellt. In der Diagnosegruppe G45 traten die in Homburg in den linearen Auswertungen beobachteten Zusammenhänge auf und es zeigten sich signifikante Zusammenhänge hinsichtlich der Schadstoffe CO, NO₂ und O₃ und einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos. Auch in Kaiserslautern erhöhten die Schadstoffe CO, NO, NO₂ und O₃ das Risiko einer zerebralen transitorischen Ischämie und verwandter Syndrome signifikant. In Saarbrücken zeigte sich eine signifikante Risikozunahme intrazerebraler Blutungen bei erhöhten PM_{2,5} und PM₁₀ Werten. Der Zusammenhang der SO₂- Emissionswerte auf die Schlaganfallhäufigkeit zeigte zwischen den Zentren und Diagnosegruppen diskrepante Ergebnisse. Erhöhte Emissionswerte führten zu einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko der Diagnosegruppe G45 in Kaiserslautern und Saarbrücken, wobei erhöhte SO₂- Werte ebenfalls protektiv hinsichtlich eines Hirninfarkts (I63) in Kaiserslautern und einer SAB (I60) in Saarbrücken waren. Die Ergebnisse müssen jedoch kritisch hinterfragt werden. In der Literatur gibt es derzeit keine vergleichbaren Studien, welche den Einfluss der Schadstoffe auf die ICD-10 Subgruppen betrachtet. Oftmals wurde hinsichtlich einer ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall Genese unterschieden jedoch nicht zwischen den einzelnen ICD-10 Subgruppen. Interessant wäre es, wenn zukünftige Studien die einzelnen Subgruppen hinsichtlich des Zusammenhangs der Luftschadstoffe auf die Schlaganfallhäufigkeit berücksichtigen.

In der Subgruppenanalyse der männlichen Bevölkerung wurden keine signifikanten Ergebnisse festgestellt. Bei der weiblichen Subgruppenanalyse hingegen wurden alle signifikanten Ergebnisse des Gesamtkollektivs wiedergefunden. Dies legt nahe, dass das weibliche Patientenkollektiv anfälliger für Veränderungen der Luftschadstoffe ist im Gegensatz zur männlichen Bevölkerung. Diverse Studien veranschaulichen ebenfalls eine erhöhte Vulnerabilität der Frauen bezüglich klimatischer Veränderungen(LEVY, PATZ, 2015; SEGAL, GIUDICE, 2022)

5.4 Ausblick

Der menschliche Körper sowie die Entstehung verschiedener Krankheiten wie beispielsweise der Schlaganfall ist hoch komplex. Jeder Schlaganfall ist in seinem Pathomechanismus einzigartig und es ist schwierig, diesen in homogene Untergruppen einzuteilen, ohne dass sich dieser innerhalb der Untergruppe zu sehr unterscheidet. Auch statistische Analysen stoßen an Grenzen, da die Durchführung vieler statistischer Testungen zwangsläufig zu signifikanten Testergebnissen führt. Diesem multiplen Testproblem versucht man mittels einer möglichst großen Fallzahl und einer möglichst geringen Anzahl statistischer Testungen entgegenzuwirken. Trotz hoher Fallzahlen weisen die Studien teilweise widersprüchliche Ergebnisse auf, was ebenfalls teilweise auf das Multiple-Testproblem zurückzuführen ist. Um diesem Problem zu entgehen, besteht die Möglichkeit in der Durchführung von Metaanalysen. Meine Ergebnisse wurden daher oftmals mit den Ergebnissen von Metaanalysen verglichen. Dennoch unterscheiden auch diese sich oftmals hinsichtlich des Studiendesigns sowie der Höhe der Luftschadstoff-Werten je nach Region.

In der von uns vorgestellten Arbeit wurden Schlaganfalldaten von vier Krankenhäusern der Maximalversorgung mit einer Stroke Unit, welche in unmittelbarer Nähe zueinander waren, über einen Zeitraum von 10 bis maximal 20 Jahre mit den entsprechenden Wetterdaten des Deutschen Wetterdienstes verglichen. Diese komplexe statistische Analyse der großen Datenmenge erfolgte durch einen habilitierten Statistiker Herrn PD Dr. rer. biol. hum. Dr. habil. med. Werner Adler der Universität Erlangen. Eine derartige Studie bietet sich in Deutschland gut an, da die Zuordnung der Schlaganfälle zu den ICD-10-Diagnosegruppen, sowie Diagnostik und Therapie standardisiert, laufen. Dies sichert eine hohe Homogenität der Schlaganfalldaten.

In dieser sowie vergleichbaren Studien wurde der Effekt der einzelnen Luftparameter auf die Schlaganfallhäufigkeit betrachtet. In der Natur ist man jedoch meistens nicht einem einzelnen Luftschadstoff ausgesetzt, sondern mehreren zugleich. Die einzelnen Luftschadstoffe interagieren oftmals miteinander und können sich teilweise synergistisch in ihrer schädlichen Wirkung potenzieren. Daneben könnte es jedoch auch dazu führen, dass gesundheitsschädliche Wirkungen einzelner Parameter sich insofern beeinflussen, dass sie diesen Prozessen entgegenwirken. Ebenfalls ist es, wie oben beschrieben, schwierig den Zeitpunkt der Schadstoffbelastung auf den Einfluss des Schlaganfalls festzustellen. Möglicherweise könnten die Auswirkungen der Luftschadstoffe auf den Schlaganfall von Minuten bis hin zu Monaten variieren. Daher ist es wichtig, dass Studien nicht nur den kurzzeitigen Effekt der Schadstoffe auf die menschliche Gesundheit sondern auch vermehrt den langfristigen Einfluss der Schadstoffe berücksichtigen.

Weltweit stellt Luftverschmutzung eine große Herausforderung an die Gesundheit der Menschen dar und liegt global hinter Rauchen, Hypertonus und Störungen des Zuckerstoffwechsels auf dem vierten Platz der zum Tod führenden Faktoren (COLLABORATORS, 2020).

Auch wenn unsere Studie sowie vergleichbare Studien momentan keine klinisch relevanten Einflüsse auf den Schlaganfall durch die aktuelle Schadstoffbelastung feststellen, ist es dennoch denkbar, dass sich dies durch den Klimawandel, zunehmend extreme Wetterereignisse und die weitere Verwendung fossiler Brennstoffe ändern könnte.

Daher ist es wichtig, dass Ärzte neben den gängigen erläuterten Risikofaktoren auch die Exposition gegenüber Luftschadstoffen genauer eruieren, um die Bevölkerung über mögliche präventive und den Krankheitsverlauf verändernde Maßnahmen zu informieren. Auf diese Weise könnten auch zukünftige Generationen vor den schädlichen Einflüssen der Luftschadstoffe geschützt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41
2. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA (2017) Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke* 48:1744-1751
3. Alexeeff SE, Liao NS, Liu X, Van Den Eeden SK, Sidney S (2021) Long-Term PM(2.5) Exposure and Risks of Ischemic Heart Disease and Stroke Events: Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 10:e016890
4. Amini H, Dehlendorff C, Lim YH, Mehta A, Jørgensen JT, Mortensen LH, Westendorp R, Hoffmann B, Loft S, Cole-Hunter T, Bräuner EV, Ketznel M, Hertel O, Brandt J, Solvang Jensen S, Christensen JH, Geels C, Frohn LM, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ (2020) Long-term exposure to air pollution and stroke incidence: A Danish Nurse cohort study. *Environ Int* 142:105891
5. Andersen ZJ, Kristiansen LC, Andersen KK, Olsen TS, Hvidberg M, Jensen SS, Ketznel M, Loft S, Sørensen M, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O (2012) Stroke and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: a cohort study. *Stroke* 43:320-325
6. Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Xun WW, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Brunekreef B, Weinmayr G, Hoffmann B, Wolf K, Samoli E, Houthuijs D, Nieuwenhuijsen M, Oudin A, Forsberg B, Olsson D, Salomaa V, Lanki T, Yli-Tuomi T, Oftedal B, Aamodt G, Nafstad P, De Faire U, Pedersen NL, Östenson CG, Fratiglioni L, Penell J, Korek M, Pyko A, Eriksen KT, Tjønneland A, Becker T, Eeftens M, Bots M, Meliefste K, Wang M, Bueno-de-Mesquita B, Sugiri D, Krämer U, Heinrich J, de Hoogh K, Key T, Peters A, Cyrus J, Concin H, Nagel G, Ineichen A, Schaffner E, Probst-Hensch N, Dratva J, Ducret-Stich R, Vilier A, Clavel-Chapelon F, Stempfelet M, Grioni S, Krogh V, Tsai MY, Marcon A, Ricceri F, Sacerdote C, Galassi C, Migliore E, Ranzi A, Cesaroni G, Badaloni C, Forastiere F, Tamayo I, Amiano P, Dorronsoro M, Katsoulis M, Trichopoulou A, Vineis P, Hoek G (2014) Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology* 25:368-378
7. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, Jr., Whitsel L, Kaufman JD (2010) Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:2331-2378

8. Brunekreef B, Strak M, Chen J, Andersen ZJ, Atkinson R, Bauwelinck M, Bellander T, Boutron MC, Brandt J, Carey I, Cesaroni G, Forastiere F, Fecht D, Gulliver J, Hertel O, Hoffmann B, de Hoogh K, Houthuijs D, Hvidtfeldt U, Janssen N, Jorgensen J, Katsouyanni K, Ketzel M, Klompmaker J, Hjertager Krog N, Liu S, Ljungman P, Mehta A, Nagel G, Oftedal B, Pershagen G, Peters A, Raaschou-Nielsen O, Renzi M, Rodopoulou S, Samoli E, Schwarze P, Sigsgaard T, Stafoggia M, Vienneau D, Weinmayr G, Wolf K, Hoek G (2021) Mortality and Morbidity Effects of Long-Term Exposure to Low-Level PM(2.5), BC, NO(2), and O(3): An Analysis of European Cohorts in the ELAPSE Project. *Res Rep Health Eff Inst* 2021:1-127
9. Bundesamt U (2022). Luftschadstoff-Emissionen in Deutschland auf Rekordtief (<https://www.umweltbundesamt.de/themen/luftschadstoff-emissionen-in-deutschland-auf>)
10. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013) Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:656-660
11. Chen C, Liu X, Wang X, Qu W, Li W, Dong L (2020) Effect of air pollution on hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, stroke, and myocardial infarction. *Environ Sci Pollut Res Int* 27:3384-3400
12. Christian Günster JK, Norbert Schmacke (2011) Versorgungs-Report 2011 „Chronische Erkrankungen“. Schattauer (Stuttgart) 2011:147-163
13. Collaborators GRF (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 396:1223-1249
14. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD (2006) Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol* 5:181-188
15. Danesh Yazdi M, Wang Y, Di Q, Zanobetti A, Schwartz J (2019) Long-term exposure to PM(2.5) and ozone and hospital admissions of Medicare participants in the Southeast USA. *Environ Int* 130:104879
16. de Bont J, Jaganathan S, Dahlquist M, Persson Å, Stafoggia M, Ljungman P (2022) Ambient air pollution and cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Intern Med* 291:779-800
17. Dominici F, Zanobetti A, Schwartz J, Braun D, Sabath B, Wu X (2022) Assessing Adverse Health Effects of Long-Term Exposure to Low Levels of Ambient Air Pollution: Implementation of Causal Inference Methods. *Res Rep Health Eff Inst* 2022:1-56
18. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M (2016a) Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology* 15:913-924

19. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH (2016b) Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 15:913-924
20. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abejie AN, Abyu GY, Ademi Z, Agarwal G, Ahmed MB, Akinyemi RO, Al-Raddadi R, Aminde LN, Amlie-Lefond C, Ansari H, Asayesh H, Asgedom SW, Atey TM, Ayele HT, Banach M, Banerjee A, Barac A, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barregard L, Basu S, Bedi N, Behzadifar M, Béjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berhe DF, Boneya DJ, Brainin M, Campos-Nonato IR, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Rivas JC, Catalá-López F, Christensen H, Criqui MH, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, de Courten B, deVeber G, Dokova K, Edessa D, Endres M, Faraon EJA, Farvid MS, Fischer F, Foreman K, Forouzanfar MH, Gall SL, Gebrehiwot TT, Geleijnse JM, Gillum RF, Giroud M, Goulart AC, Gupta R, Gupta R, Hachinski V, Hamadeh RR, Hankey GJ, Hareri HA, Havmoeller R, Hay SI, Hegazy MI, Hibstu DT, James SL, Jeemon P, John D, Jonas JB, Józwiak J, Kalani R, Kandel A, Kasaeian A, Kengne AP, Khader YS, Khan AR, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kivimaki M, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Kosen S, Kravchenko M, Krishnamurthi R, Kumar GA, Lafranconi A, Lavados PM, Legesse Y, Li Y, Liang X, Lo WD, Lorkowski S, Lotufo PA, Loy CT, Mackay MT, Abd El Razek HM, Mahdavi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA, Mantovani LG, Martins SCO, Mate KK, Mazidi M, Mehata S, Meier T, Melaku YA, Mendoza W, Mensah GA, Meretoja A, Mezgebe HB, Miazgowski T, Miller TR, Ibrahim NM, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moran AE, Musa KI, Negoi RI, Nguyen M, Nguyen QL, Nguyen TH, Tran TT, Nguyen TT, Anggraini Ningrum DN, Norrving B, Noubiap JJ, O'Donnell MJ, Olagunju AT, Onuma OK, Owolabi MO, Parsaeian M, Patton GC, Piradov M, Pletcher MA, Pourmalek F, Prakash V, Qorbani M, Rahman M, Rahman MA, Rai RK, Ranta A, Rawaf D, Rawaf S, Renzaho AM, Robinson SR, Sahathevan R, Sahebkar A, Salomon JA, Santalucia P, Santos IS, Sartorius B, Schutte AE, Sepanlou SG, Shafieesabet A, Shaikh MA, Shamsizadeh M, Sheth KN, Sisay M, Shin MJ, Shiue I, Silva DAS, Sobngwi E, Soljak M, Sorensen RJD, Sposato LA, Stranges S, Suliankatchi RA, Tabarés-Seisdedos R, Tanne D, Nguyen CT, Thakur JS, Thrift AG, Tirschwell DL, Topor-Madry R, Tran BX, Nguyen LT, Truelsen T, Tsilimparis N, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Varakin Y, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Wang W, Werdecker A, Wolfe CDA, Xu G, Yano Y, Yonemoto N, Yu C, Zaidi Z, El Sayed Zaki M, Zhou M, Ziaeian B, Zipkin B, Vos T, Naghavi M, Murray CJL, Roth GA (2018) Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 379:2429-2437

21. Filigrana P, Milando C, Batterman S, Levy JI, Mukherjee B, Pedde M, Szpiro AA, Adar SD (2022) Exposure to Primary Air Pollutants Generated by Highway Traffic and Daily Mortality Risk in Near-Road Communities: A Case-Crossover Study. *Am J Epidemiol* 191:63-74
22. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2008) The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int* 105:467-473
23. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, Bae HJ, Bauman MA, Dichgans M, Duncan PW, Girgus M, Howard VJ, Lazar RM, Seshadri S, Testai FD, van Gaal S, Yaffe K, Wasiake H, Zerna C (2017) Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 48:e284-e303
24. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32:2559-2566
25. Gu J, Shi Y, Chen N, Wang H, Chen T (2020) Ambient fine particulate matter and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic strokes and transient ischemic attack in 248 Chinese cities. *Sci Total Environ* 715:136896
26. Guo Y, Xie X, Lei L, Zhou H, Deng S, Xu Y, Liu Z, Bao J, Peng J, Huang C (2020) Short-term associations between ambient air pollution and stroke hospitalisations: time-series study in Shenzhen, China. *BMJ Open* 10:e032974
27. Hallermann S, de Kock CP, Stuart GJ, Kole MH (2012) State and location dependence of action potential metabolic cost in cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 15:1007-1014
28. Hart JE, Hohensee C, Laden F, Holland I, Whitsel EA, Wellenius GA, Winkelmayr WC, Sarto GE, Warsinger Martin L, Manson JE, Greenland P, Kaufman J, Albert C, Perez MV (2021) Long-Term Exposures to Air Pollution and the Risk of Atrial Fibrillation in the Women's Health Initiative Cohort. *Environ Health Perspect* 129:97007
29. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, Malojcic B, Mayer O, Bruthans J, Wloch-Kopec D, Prugger C, Heidrich J, Keil U (2020) Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *European Journal of Preventive Cardiology* 22:1354-1362
30. Hoffmann B, Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, Moebus S, Weimar C, Dragano N, Hermann DM, Kälsch H, Mahabadi AA, Erbel R, Jöckel KH (2015) Air quality, stroke, and coronary events: results of the Heinz Nixdorf Recall Study from the Ruhr Region. *Dtsch Arztebl Int* 112:195-201
31. Hudda N, Eliasziw M, Hersey SO, Reisner E, Brook RD, Zamore W, Durant JL, Brugge D (2021) Effect of Reducing Ambient Traffic-Related Air Pollution on Blood Pressure: A Randomized Crossover Trial. *Hypertension* 77:823-832

32. Hystad P, Larkin A, Rangarajan S, AlHabib KF, Avezum Á, Calik KBT, Chifamba J, Dans A, Diaz R, du Plessis JL, Gupta R, Iqbal R, Khatib R, Kelishadi R, Lanas F, Liu Z, Lopez-Jaramillo P, Nair S, Poirier P, Rahman O, Rosengren A, Swidan H, Tse LA, Wei L, Wielgosz A, Yeates K, Yusuf S, Zatoński T, Burnett R, Yusuf S, Brauer M (2020) Associations of outdoor fine particulate air pollution and cardiovascular disease in 157 436 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Planet Health* 4:e235-e245
33. Kim H, Kim J, Kim S, Kang SH, Kim HJ, Kim H, Heo J, Yi SM, Kim K, Youn TJ, Chae IH (2017) Cardiovascular Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution: A Population-Based Study With 900 845 Person-Years of Follow-up. *J Am Heart Assoc* 6
34. Koch-Institut R (2015). *Wie steht es um unsere Gesundheit?* (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)
35. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740
36. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL (2020) Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology* 54:171-179
37. Kulick ER, Kaufman JD, Sack C (2023) Ambient Air Pollution and Stroke: An Updated Review. *Stroke* 54:882-893
38. Kunst AE, Amiri M, Janssen F (2011) The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 42:2126-2130
39. Lee KK, Spath N, Miller MR, Mills NL, Shah ASV (2020) Short-term exposure to carbon monoxide and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 143:105901
40. Levy BS, Patz JA (2015) Climate Change, Human Rights, and Social Justice. *Ann Glob Health* 81:310-322
41. Liang S, Zhang J, Ning R, Du Z, Liu J, Batibawa JW, Duan J, Sun Z (2020) The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis. *Part Fibre Toxicol* 17:61
42. Ljungman PL, Mittleman MA (2014) Ambient air pollution and stroke. *Stroke* 45:3734-3741
43. Louis S, Carlson AK, Suresh A, Rim J, Mays M, Ontaneda D, Dhawan A (2023) Impacts of Climate Change and Air Pollution on Neurologic Health, Disease, and Practice: A Scoping Review. *Neurology* 100:474-483

44. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J (2019) Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *European Stroke Journal* 5:17-25
45. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD (2014) Outdoor air pollution, subtypes and severity of ischemic stroke--a small-area level ecological study. *Int J Health Geogr* 13:23
46. Marshall IJ, Wang Y, Crichton S, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD (2015) The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol* 14:1206-1218
47. Micheu MM, Birsan MV, Szép R, Keresztesi Á, Nita IA (2020) From air pollution to cardiovascular diseases: the emerging role of epigenetics. *Mol Biol Rep* 47:5559-5567
48. Montaña A, Hanley DF, Hemphill JC, 3rd (2021) Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol* 176:229-248
49. Murray RL, Evison M, Callister ME (2022) Nicotine or tobacco abstinence? *Eur Respir Rev* 31
50. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG (2013) Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 44:2361-2375
51. Panuganti KK, Tadi P, Lui F (2022). Transient Ischemic Attack. In *StatPearls (Treasure Island (FL), StatPearls Publishing*

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.).

52. Pulido C, Ryan TA (2021) Synaptic vesicle pools are a major hidden resting metabolic burden of nerve terminals. *Science Advances* 7:eabi9027
53. Qiu H, Sun S, Tsang H, Wong CM, Lee RS, Schooling CM, Tian L (2017) Fine particulate matter exposure and incidence of stroke: A cohort study in Hong Kong. *Neurology* 88:1709-1717
54. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD (2018) Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 72:2054-2070
55. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C,

- Fuster V (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76:2982-3021
56. Scheers H, Jacobs L, Casas L, Nemery B, Nawrot TS (2015) Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke: Meta-Analytical Evidence. *Stroke* 46:3058-3066
 57. Segal TR, Giudice LC (2022) Systematic review of climate change effects on reproductive health. *Fertil Steril* 118:215-223
 58. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL (2015) Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 350:h1295
 59. Shin S, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, van Donkelaar A, Brook JR, Goldberg MS, Tu K, Copes R, Martin RV, Liu Y, Kopp A, Chen H (2019) Ambient Air Pollution and the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke: A Population-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect* 127:87009
 60. Sipilä JO, Ruuskanen JO, Kauko T, Rautava P, Kytö V (2017) Seasonality of stroke in Finland. *Ann Med* 49:310-318
 61. Song J, Lim Y, Ko I, Kim JY, Kim DK (2021) Association between Air Pollutants and Initial Hospital Admission for Ischemic Stroke in Korea from 2002 to 2013. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30:106080
 62. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, Caracciolo B, Cyrus J, de Faire U, de Hoogh K, Eriksen KT, Fratiglioni L, Galassi C, Gigante B, Havulinna AS, Hennig F, Hilding A, Hoek G, Hoffmann B, Houthuijs D, Korek M, Lanki T, Leander K, Magnusson PK, Meisinger C, Migliore E, Overvad K, Ostenson CG, Pedersen NL, Pekkanen J, Penell J, Pershagen G, Pundt N, Pyko A, Raaschou-Nielsen O, Ranzi A, Ricceri F, Sacerdote C, Swart WJ, Turunen AW, Vineis P, Weimar C, Weinmayr G, Wolf K, Brunekreef B, Forastiere F (2014) Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 122:919-925
 63. Tiedt S, Herzberg M, Küpper C, Feil K, Kellert L, Dorn F, Liebig T, Alegiani A, Dichgans M, Wollenweber FA, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, Bode FJ, Boeckh-Behrens T, Bohner G, Bormann A, Braun M, Eckert B, Fiehler J, Flottmann F, Gerloff C, Hamann GF, Henn KH, Kastrup A, Kraemer C, Krause L, Lehm M, Liman J, Lowens S, Mpotsaris A, Nolte CH, Papanagiotou P, Petersen M, Petzold GC, Pfeilschifter W, Psychogios MN, Reich A, Rennenberg Rv, Röther J, Schäfer JH, Siebert E, Siedow A, Solymosi L, Thomalla G, Thonke S, Wagner M, Wunderlich S, Zweynert S (2020) Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke. *Stroke* 51:1014-1016

64. Toubasi A, Al-Sayegh TN (2023) Short-term Exposure to Air Pollution and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 101:e1922-e1932
65. Towfighi A, Saver JL (2011) Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 42:2351-2355
66. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006) Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13:581-598
67. Umweltbundesamt (2018). NOx-Emissionen 2018 (Website)
68. Umweltbundesamt (2020). rend der PM10-Jahresmittelwerte (Umweltbundesamt)
69. Umweltbundesamt (2023a). Berechnungsgrundlagen Luftqualitätsindex (Umweltbundesamt)
70. Umweltbundesamt (2023b). Trend der Stickstoffdioxid-Jahresmittelwerte (Umweltbundesamt)
71. Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE (2021) Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet Health* 5:e542-e552
72. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW (2021) Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 143:e254-e743
73. Vivanco-Hidalgo RM, Wellenius GA, Basagaña X, Cirach M, González AG, Ceballos P, Zabalza A, Jiménez-Conde J, Soriano-Tarraga C, Giralte-Steinhauer E, Alastuey A, Querol X, Sunyer J, Roquer J (2018) Short-term exposure to traffic-related air pollution and ischemic stroke onset in Barcelona, Spain. *Environ Res* 162:160-165
74. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y (2020) Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 51:2418-2427
75. Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA (2014) Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 3
76. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2005) Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol* 12:264-267
77. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA (2005) Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke* 36:2549-2553
78. Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin S, Rao-Melacini P (2010) INTERSTROKE investigators: risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112-123

79. Yew KS, Cheng EM (2015) Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 91:528-536
80. Zhang Y, Ma R, Ban J, Lu F, Guo M, Zhong Y, Jiang N, Chen C, Li T, Shi X (2021) Risk of Cardiovascular Hospital Admission After Exposure to Fine Particulate Pollution. *J Am Coll Cardiol* 78:1015-1024

7. Publikationsverzeichnis

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation sollen die Ergebnisse der Dissertation veröffentlicht werden. Dies befindet sich derzeit noch im Entstehungsprozess.

Weitere Publikationen:

Eingereicht: Prof. Dr. med. Ernst-Thilo Hammen, Sebastian Treib, Philipp Treib, Dr. med.; Hermann Stefan, Prof. Dr. med.; Hajo Hamer, Prof. Dr. med.; Lynn Lohmann; Sebastian Koch, Prof. Dr. med.; Klaus Fassbender, Prof. Dr. med.; Werner Adler, PD. Dr.: The Effect of Climatic Factors on the Provocation of Epileptic Seizures, *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2023

8. Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Faßbender, Direktor der Neurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Übernahme und Betreuung meiner Promotionsarbeit, seine unterstützende Arbeit sowie der Zurverfügungstellung der Daten der Schlaganfallpatienten der Neurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Dr. habil. med Werner Adler der Universität Erlangen vom Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie danke ich für die Durchführung der aufwändigen statistischen Analysen und umfangreichen Beratung diesbezüglich.

Ich danke ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Klaus Gröschel, Geschäftsführender Stellvertreter der Neurologie der Universitätsklinik Mainz, für die Übermittlung der Schlaganfalldaten seiner Klinik

Gleichermaßen danke ich Herrn Prof. Dr. Andreas Binder, Chefarzt der Neurologie am Winterberg in Saarbrücken, für die Bereitstellung der Daten der Schlaganfallpatienten seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johannes Treib, Chefarzt der Neurologie am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern für die Überlassung der Daten seiner Schlaganfallpatienten. Er hatte immer ein offenes Ohr und unterstütze mich tatkräftig bei jeglichen Anliegen.

Ich danke Margret Treib für Ihre große Unterstützung sowie hilfreichen Anmerkungen und Anregungen.

Meinem Freund, Sebastian Treib, möchte ich von ganzem Herzen danken. Seine aufbauenden Worte und liebevolle Unterstützung halfen mir sehr diese Arbeit fertigzustellen.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken. Insbesondere meinen Eltern Thomas und Robin Lohmann, die immer für mich da sind. Sie haben immer an mich geglaubt und durch ihre Unterstützung sowohl mein Medizinstudium als auch diese Dissertationsarbeit erst ermöglicht.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.