

Aus dem Evangelischen Krankenhaus Hubertus - Lehrkrankenhaus  
der Charité-Universitätsmedizin Berlin und  
dem Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B<sub>2</sub>HIR e.V.)

## DISSERTATION

Assoziation regionaler Luftschadstoffkonzentrationen und  
wetterabhängiger Variablen mit der Inzidenz des akuten  
Myokardinfarktes in Berlin in der Zeit vom 01.01.2008 bis 31.12.2014:  
Eine Analyse anhand von Daten des BLUME-Netzwerks und des  
Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters (B<sub>2</sub>HIR)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Insa de Buhr-Stockburger

Datum der Promotion: 26.06.2022

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Abkürzungen .....	9
Abstrakt .....	12
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>15</b>
1.1 Bedeutung der Luftverschmutzung und historische Einführung .....	15
1.2 Definition Luftverschmutzung .....	17
1.3 Quellen von Luftverschmutzung und allgemeine Messmethodik .....	18
1.4 Beschreibung einzelner Luftschadstoffe .....	19
1.4.1 Stickstoffoxide .....	19
1.4.2 Feinstaub .....	21
1.4.3 Schwefeldioxid .....	23
1.5 Koronare Herzkrankheit .....	23
1.6 Definition Myokardinfarkt .....	24
1.6.1 STEMI .....	27
1.6.2 NSTEMI .....	28
1.6.3 Risikofaktoren des akuten Myokardinfarkts .....	29
1.6.4 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts .....	32
1.6.5 Medikamentöse Therapie des Myokardinfarkts .....	36
1.7 Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B <sub>2</sub> HIR) .....	36
1.8 Berliner Luftgüte-Messnetz (BLUME) .....	37
<b>2 Ziel der Arbeit</b> .....	<b>40</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>40</b>
3.1 Falleinschluss .....	40
3.2 Niederschlagsmenge, Sonnenscheindauer und Lufttemperatur .....	42
3.3 Luftschadstoffe .....	43
3.4 Statistische Auswertung .....	50

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	51
4.1	Wetterdaten .....	51
4.2	Luftschadstoffdaten .....	56
4.3	Inzidenzen akuter Myokardinfarkte .....	64
4.4	Assoziation von Myokardinfarktinzidenz, Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen .....	65
4.4.1	Bivariate Korrelationen von Myokardinfarktinzidenz, Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen .....	66
4.4.2	Myokardinfarktinzidenzen an hoch schadstoffbelasteten Tagen versus weniger schadstoffbelasteter Tage .....	67
4.4.3	Poisson-Regression .....	69
4.4.3.1	Poisson-Regression der Gesamt-Myokardinfarktinzidenz auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) als Hauptanalyse der Studie.....	69
4.4.3.2	Poisson-Regression der STEMI-Inzidenz auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) .....	71
4.4.3.3	Poisson-Regression der NSTEMI-Inzidenz auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) .....	73
4.4.3.4	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Rauchern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) .....	74
4.4.3.5	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Nichtrauchern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen). .....	76
4.4.3.6	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Männern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) ...	78
4.4.3.7	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Frauen auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) .....	80
4.4.3.8	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Älteren (Alter dichotomisiert nach Median) auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen).....	81
4.4.3.9	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Jüngeren (Alter dichotomisiert nach Median) auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen).....	83
4.4.3.10	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Diabetikern auf die	

	Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) .....	85
4.4.3.11	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Nicht-Diabetikern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen).	87
4.4.3.12	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Bewohnern von Berliner Außenbezirken auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt als Stadtrandwerte).....	89
4.4.3.13	Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Bewohnern der Berliner Innenstadt auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Innenstadtwerte) .....	90
5	<b>Diskussion</b> .....	93
6	Limitationen der Arbeit .....	111
7	Schlussfolgerung.....	112
8	Literatur.....	113
	Eidesstattliche Erklärung .....	132
	Lebenslauf.....	134
	Publikationsliste.....	136
	Danksagung .....	137

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Luftschadstoffemissionen in Deutschland von 1990-2014 für Stickstoffoxide, Schwefeldioxid, Kohlenstoffmonoxid und Feinstaub PM 10 (Daten des Umweltbundesamtes).....	17
Abbildung 2: Standorte der Berliner Luftgüte-Messnetzes (BLUME) 2010 .....	39
Abbildung 3: Histogramm der Messwerte für die Tagesmaximaltemperatur in Berlin vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2014 mit bimodaler visuell symmetrischer Verteilung.....	51
Abbildung 4: Verteilung der tagesbezogenen Niederschlagsmenge und der Sonnenscheinstunden in Berlin während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014.....	52
Abbildung 5: Tagesmaximaltemperatur in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016.....	53
Abbildung 6: Tagesminimaltemperatur in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016.....	54
Abbildung 7: Tägliche Sonnenscheinstunden in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016 .....	54
Abbildung 8: Tägliche Niederschlagsmenge in Berlin mit jahreszeitlichen und wetterbedingten Schwankungen von 1999 bis 2016.....	55
Abbildung 9: Zyklischer Langzeitverlauf der über alle Berliner Messstationen täglich gemittelten NO <sub>x</sub> -Konzentration von 1999-2016.....	57
Abbildung 10: Zyklischer Langzeitverlauf der PM <sub>10</sub> -Konzentration über alle Berliner Messstationen täglich gemittelten PM <sub>10</sub> -Konzentration von 1999-2016.....	58
Abbildung 11: Tagesbezogene Häufigkeitsverteilung der NO <sub>x</sub> -Mittelwerte (links) und der PM <sub>10</sub> -Mittelwerte (rechts) über alle Stationsgruppen im Studienzeitraum 2008 bis 2014 .....	59
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der tagesbezogenen Inzidenz akuter Myokardinfarkte mit Symptombeginn <24h vor Krankenhausaufnahme im Studienzeitraum 2008 bis 2014.....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Deskriptive Statistik und Verteilung der Lufttemperatur und Wettervariablen .....	53
Tabelle 2:	Nichtparametrische Korrelation (Spearman) der Temperatur- und Wettervariablen untereinander .....	56
Tabelle 3:	Deskriptive Statistik der nach Stationsgruppen und als Gesamtmittelwerte aggregierten auf die NOx-Luftkonzentration bezogenen Variablen im Studienzeitraum 2008 bis 2014 .....	60
Tabelle 4:	Deskriptive Statistik der nach Stationsgruppen und als Gesamtmittelwerte aggregierten auf die PM10-Luftkonzentration bezogenen Variablen im Studienzeitraum 2008 bis 2014 .....	61
Tabelle 5:	Anzahl und Anteil der als Hochbelastungstage (Wert oberhalb des dritten Quartils) eingestuft Tage während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014 .....	62
Tabelle 6:	Nichtparametrische bivariate Korrelationen von Variablen der NOx-Belastung, der PM10-Belastung und der Wetterdaten Tagesmaximaltemperatur, Niederschlag und Sonnenscheindauer .....	63
Tabelle 7:	Deskriptive Statistik tagesbezogener Inzidenzen akuter Myokardinfarkte mit Symptombeginn <24h vor Krankenhausaufnahme im Studienzeitraum 2008 bis 2014 als Gesamtinzidenz und als verknüpfte Inzidenzen (STEMI, NSTEMI, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Diabetes, zugeordneter Wohnbezirk) .....	65
Tabelle 8:	Bivariate nichtparametrische (Spearman) Korrelationen von Myokardinfarktinzidenzen (teils mit Patientencharakteristika verknüpft), Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen .....	67
Tabelle 9:	Nichtparametrischer Vergleich (Mann-Whitney-U-Test) der gemittelten Myokardinfarktinzidenzen (insgesamt und verknüpft mit Patientencharakteristika) an hoch mit Luftschadstoffen belasteten Tagen versus weniger schadstoffbelasteten Tagen (jeweils über alle Messstationsgruppen) .....	68
Tabelle 10:	Poisson-Regression der Gesamtinzidenz von Myokardinfarkten im	

	Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter.....	71
Tabelle 11:	Poisson-Regression der Inzidenz von STEMIs im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	72
Tabelle 12:	Poisson-Regression der Inzidenz von NSTEMIs im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	74
Tabelle 13:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Rauchern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter.....	76
Tabelle 14:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Nichtrauchern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter.....	78
Tabelle 15:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Männern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	79
Tabelle 16:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Frauen im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter.....	81
Tabelle 17:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Älteren (dichotomisiert am Median) im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	83
Tabelle 18:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Jüngeren (dichotomisiert am Median) im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	85
Tabelle 19:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Diabetikern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter.....	87
Tabelle 20:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Nicht-	

	Diabetikern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	88
Tabelle 21:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Bewohnern von Außenbezirken im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	90
Tabelle 22:	Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Bewohnern von Berliner Innenstadtbezirken im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter .....	92

## Abkürzungen

ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin converting enzyme (Angioten-Converting-Enzym)
AHA	American Heart Association (Amerikanische Herzgesellschaft)
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB	Apolipoprotein B
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
B <sub>2</sub> HIR	Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister
BLUME	Berliner Luftgütemessnetz
CARDS	Cardiology Audit and Registration Data Standards
CO	Carbon Oxide (Kohlenmonoxid)
CO <sub>2</sub>	Carbon Dioxide (Kohlendioxid)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
GDB	Gesundheitsbericht des Bundes
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (Globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse)
H <sub>2</sub> O	Wasser

HNO <sub>2</sub>	Salpetrige Säure
HNO <sub>3</sub>	Salpetersäure
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low density Lipoprotein
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1 (Monozytenchemotaktisches Protein1)
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Überwachung von Trends und Determinanten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
NO	Nitric Oxide (Stickstoffmonoxid)
NO <sub>2</sub>	Nitric Dioxide (Stickstoffdioxid)
NO <sub>x</sub>	Nitric oxides (Stickoxidgemisch)
N <sub>2</sub> O	Distickstoffmonoxid (Lachgas)
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
O <sub>3</sub>	Ozon
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
PM <sub>10</sub>	Particle matter unter 10 um (Partikelgröße unter 10 um)
PM <sub>2,5</sub>	Particle matter unter 2,5 um (Partikelgröße unter 2,5 um)
SO <sub>2</sub>	Schwefeldioxid
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
UV	Ultraviolett
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1 (Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1)
VDI	Verein Deutscher Ingenieure

VOC Volatile organic compounds (Flüchtige organische Komponenten)

WHO World Health Organization (Weltgesundheitsorgansation)

## Abstrakt

**Hintergrund:** Über die Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Gesundheit wird seit langem diskutiert. Assoziationen zwischen Atemwegserkrankungen und Luftschadstoffkonzentrationen wurden bereits in vielen Arbeiten gefunden. In den letzten Jahren ließen Studien auch eine Assoziation zwischen kardialen Erkrankungen und Luftverschmutzung vermuten. Maßnahmen zur Luftreinhaltung etablierte man in europäischen Staaten schrittweise seit Mitte des 19. Jahrhundert. Seit 2008 liegt eine verbindliche europäische Luftqualitätsrichtlinie vor. Von Bedeutung sind in Deutschland heute vor allem Luftschadstoffe, die im Rahmen des Straßenverkehrs bzw. in Heiz- und Industrieanlagen entstehen. Dies sind überwiegend Stickoxide ( $\text{NO}_x$ ) und Feinstaubpartikel.

**Ziel der Arbeit:** Die vorliegende Arbeit untersucht die Assoziation zwischen den Luftschadstoffen  $\text{NO}_x$  und Feinstaub sowie Wettereinflüssen mit dem Eintreten eines akuten Herzinfarktes in Berlin.

**Methodik:** Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister ( $\text{B}_2\text{HIR}$ ) dokumentiert die Versorgung von Patienten mit akutem Herzinfarkt. Dabei werden unter anderem der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns, die Art des Infarktes (STEMI oder NSTEMI) und vorbestehende Risikofaktoren wie Raucherstatus oder Diabetes mellitus mitgeteilt. Von 2008 – 2014 (Studienzeitraum) war die Anzahl einschließender Berliner Kliniken als Basis der Erhebung weitgehend konstant. Die Berliner Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz stellt Messdaten des Berliner Luftgüte-Messnetzes (BLUME) öffentlich zur Verfügung. Das BLUME-Netzwerk erfasst lokale Tageskonzentrationen von  $\text{NO}_x$  und Feinstaubpartikeln ( $\text{PM}_{10}$ ). Basierend auf den Messdaten des BLUME-Messnetzes wurden Tageswerte für  $\text{NO}_x$  und Feinstaubpartikeln ( $\text{PM}_{10}$ ) zusammengefasst und auch bezogen auf Stationsgruppen (Innenstadt, Hauptverkehrsstraßen und Außenbezirke) gemittelt. Tages- sowie einzelne und über drei Tage gleitend gemittelte Vortageswerte wurden jedem Datum zugeordnet. Zusätzlich wurden tägliche Wetterdaten der Wetterstation Berlin-Tempelhof erfasst. Die Herzinfarktinzidenz der  $\text{B}_2\text{HIR}$ -Daten des Studienzeitraums wurde jedem Datum zugeordnet und zusätzlich mit Patientencharakteristika verknüpft. Mittels bivariater Korrelationen und Poisson-

Regression wurde die Assoziation zwischen auftretenden Herzinfarkten, Wetterdaten und Luftschadstoffen untersucht.

**Ergebnisse:** Es konnten 17873 Herzinfarktereignisse berücksichtigt werden. Es fand sich eine hoch signifikante Assoziation der Herzinfarktinzidenz mit tagesgleichen NO<sub>x</sub>-Luftkonzentrationen ( $p < 0,001$ ) und dem gleitenden Dreivortagesmittelwert der PM10-Konzentration ( $p < 0,001$ ). Bezogen auf den Quartilsabstand dieser Variablen ergab sich eine Variation der Herzinfarktinzidenz mit NO<sub>x</sub> um 3,2% und mit den gemittelten Vortageswerten von PM10 um 4,8%. Die Tageshöchsttemperatur war signifikant invers mit Herzinfarkten assoziiert ( $p < 0,001$ ). Die Herzinfarktinzidenz der Raucher war durch Luftschadstoffe unbeeinflusst.

**Schlussfolgerung:** In dieser Arbeit wird für Berlin erstmals eine signifikante Assoziation der Luftschadstoffe NO<sub>x</sub> und PM10 mit Herzinfarkten nachgewiesen. Die Infarktinzidenz variierte mit diesen Variablen im einstelligen Prozentbereich. Dass es sich dabei wahrscheinlich um einen kausalen Zusammenhang handelt, wird aus dem Fehlen der Assoziation bei den sich laufend selbst unter anderem mit Feinstaub und NO<sub>x</sub> belastenden Rauchern deutlich.

## **Abstract**

**Background:** The association of air pollution and health is long debated. Associations of respiratory diseases and pollutants were frequently reported. Recently, associations between air pollution and cardiovascular diseases have been postulated. Measures to improve air quality have been established since the 19th century. Since 2008 compulsory guidelines regulate the air quality in Europe. In Germany predominantly air pollutants resulting from traffic, heating, and industry are of importance. Mainly nitric oxide (NO<sub>x</sub>) and particulate matter are concerned.

**Objective:** This study evaluates the association of the air pollutants NO<sub>x</sub> and particulate matter (PM10) and meteorological parameters with the incidence of acute myocardial infarction (MI) in Berlin.

**Methods:** The Berlin Brandenburg MI registry documents the treatment of patients with MI. Assessed parameters include symptom onset, type of MI, and risk factors like smoking status, or diabetes mellitus. During the study period from 2008 to 2014 the number of enrolling hospitals was broadly constant. The Berlin administration for

environment, traffic, and climate protection provides data assessed by the Berlin air quality measurement network (BLUME). BLUME documents local daily air concentrations of NO<sub>x</sub> and PM<sub>10</sub>. Based on BLUME data daily measurements of NO<sub>x</sub> and PM<sub>10</sub> were condensed and averaged for groups of measuring points (inner city, main streets, and suburban districts). Values of each day, values of each previous day, and moving averages over three previous days were assorted to every day of the study period. In addition, meteorological data from the Berlin-Tempelhof weather station were documented. The daily incidence of MI was assorted to each day of the study period and was linked to patient characteristics. Associations were evaluated by bivariate correlations and by Poisson regression analysis.

**Results:** A total of 17873 MI events were included. A significant association linked the MI incidence to same-day NO<sub>x</sub> levels ( $p < 0,001$ ) and to three day averages of PM<sub>10</sub> ( $p < 0,001$ ). With reference to the interquartile range of these parameters, the variation of incident MI was 3,2% for NO<sub>x</sub> and 4,8% for PM<sub>10</sub>. Same-day maximum temperature related inversely to MI incidence ( $p < 0,001$ ). The MI incidence in smokers was unaffected by air pollutants.

**Conclusion:** This study demonstrates for the first time a significant association of NO<sub>x</sub> and PM<sub>10</sub> with the incidence of MI in Berlin. The variation of MI incidence with these parameters was found within the single-digit percent range. A causal link for this association appears likely, as for continuously self-intoxicating smokers no relationship was found.

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung der Luftverschmutzung und historische Einführung

Die Qualität der Atemluft ist eine entscheidende Determinante der menschlichen Gesundheit. Schädliche und quantitativ hoch bedeutsame Auswirkungen der Luftverschmutzung auf die weltweite Morbidität und Mortalität insgesamt werden auf der Basis verfügbarer Daten beispielsweise von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) postuliert. So erwähnt der „Bericht über Gesundheit, Umwelt und Klimawandel“ des Generalsekretärs der WHO aus dem Jahr 2018 (1), dass mehr als 6.000.000 Todesfälle jährlich weltweit auf Luftverschmutzung im Haushalt oder in der Außenluft zurückgehen. Die WHO benennt die Luftverschmutzung als eine der Hauptursachen für nicht übertragbare Krankheiten wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Lungenkrebs und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD). Der Bericht sieht die Luftverschmutzung als einen von drei Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Krankheit und Tod. Mit der Nutzung des Feuers durch den Menschen kam es bereits seit der Steinzeit zu einer Anreicherung von luftfremden Bestandteilen in der alltäglichen Umgebungsluft, so dass prähistorische Höhlen häufig Rußschichten aufweisen und bereits in Lungenpräparaten steinzeitlicher Mumien anthrakotische Ablagerungen wie bei „Raucherlungen“ nachweisbar sind (2). Es existieren Berichte über die Luftverschmutzung durch den Bergbau und die Bleibelastung der Luft aus dem Mittelalter (3). Auch Brandrodung trug und trägt zur Luftverschmutzung bei (4). In der vorindustriellen Zeit beschränkten sich schädliche Immissionen noch auf lokale Bereiche. Mit der modernen Industrialisierung wurden größere Gebiete belastet, insbesondere durch die Erhöhung der Schornsteine. In der heutigen Zeit stehen wir einer globalisierten Luftverschmutzung gegenüber durch die weltweite Verbreitung von Verbrennungsmotoren, die erhöhte Mobilität und durch die moderne Landwirtschaft und Industrie.

Historisch in das Bewusstsein der Weltöffentlichkeit und in den Fokus der Wissenschaft gerieten die gesundheitsschädigenden Auswirkungen der Luftverschmutzung insbesondere durch eine Periode massiver Luftschadstoffakkumulation in der englischen Metropole London im Jahr 1952 (5), die als „The Great Smog“ in die Geschichte einging. Dabei führte die Kombination von

Verbrennungsemissionen in erster Linie aus Kohlebrand in Kombination mit einer unvorhergesehenen Inversionswetterlage vom 5. bis zum 9. Dezember 1952 zu einer extrem dichten und schädlichen Mischung von Rauchpartikeln und Nebel. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts war für diese Kombination die Wortneuschöpfung „Smog“, zusammengesetzt aus den englischen Wörtern für Rauch („smoke“) und Nebel („fog“) geprägt worden. Akut werden dieser kurzen Schadperiode mit Smog und einer Sichtweitereinschränkung durch die partikelgesättigte Luft von teilweise nur wenigen Zentimetern bis zu 4000 Todesfälle zugeschrieben, im längeren Zeitverlauf werden sogar bis zu 12000 Todesfälle in London darauf bezogen. Auch wurde als Folge der frühen Exposition von Kindern gegenüber dieser Periode extremer Luftverschmutzung eine substantiell erhöhte Inzidenz von Asthma bronchiale im Langzeitverlauf beobachtet (6). Die große Beachtung für dieses Ereignis stimulierte international wichtige Schritte in der Umweltgesetzgebung. So wurde in Großbritannien im Jahr 1956 der erste „Clean Air Act“ eingeführt (7), welcher die Emission „dunklen Rauches“ verbot, allerdings unter Nennung multipler Ausnahmetatbestände. Historisch wurde hierbei keine qualitative Analyse der Emission vorgenommen, sondern es wurde eine Grauwertskalierung zur Einschätzung der Opazität des Rauches angewandt („Ringelmann-Chart“-Graduierung). In der Bundesrepublik Deutschland trat, veranlasst durch eine Entschließung des Europarates zu Grundsätzen über die Luftreinhaltung aus dem Jahr 1968, das vereinheitlichte Bundesimmissionsschutzgesetz in seiner Erstfassung 1974 in Kraft zum Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen, Geräusche, Erschütterungen und ähnliche Vorgänge (8). Auf europäischer wie auf nationaler Ebene wurde seither das Immissionsschutzrecht wesentlich weiterentwickelt. Zum Teil wurden lokal und national eingreifende Maßnahmen zur Schadstoffbegrenzung beschlossen. Die zeitliche Entwicklung der Emission von Luftschadstoffen in Deutschland seit 1990 ist anhand von Daten des Umweltbundesamtes (9) in Abbildung 1 dargestellt.

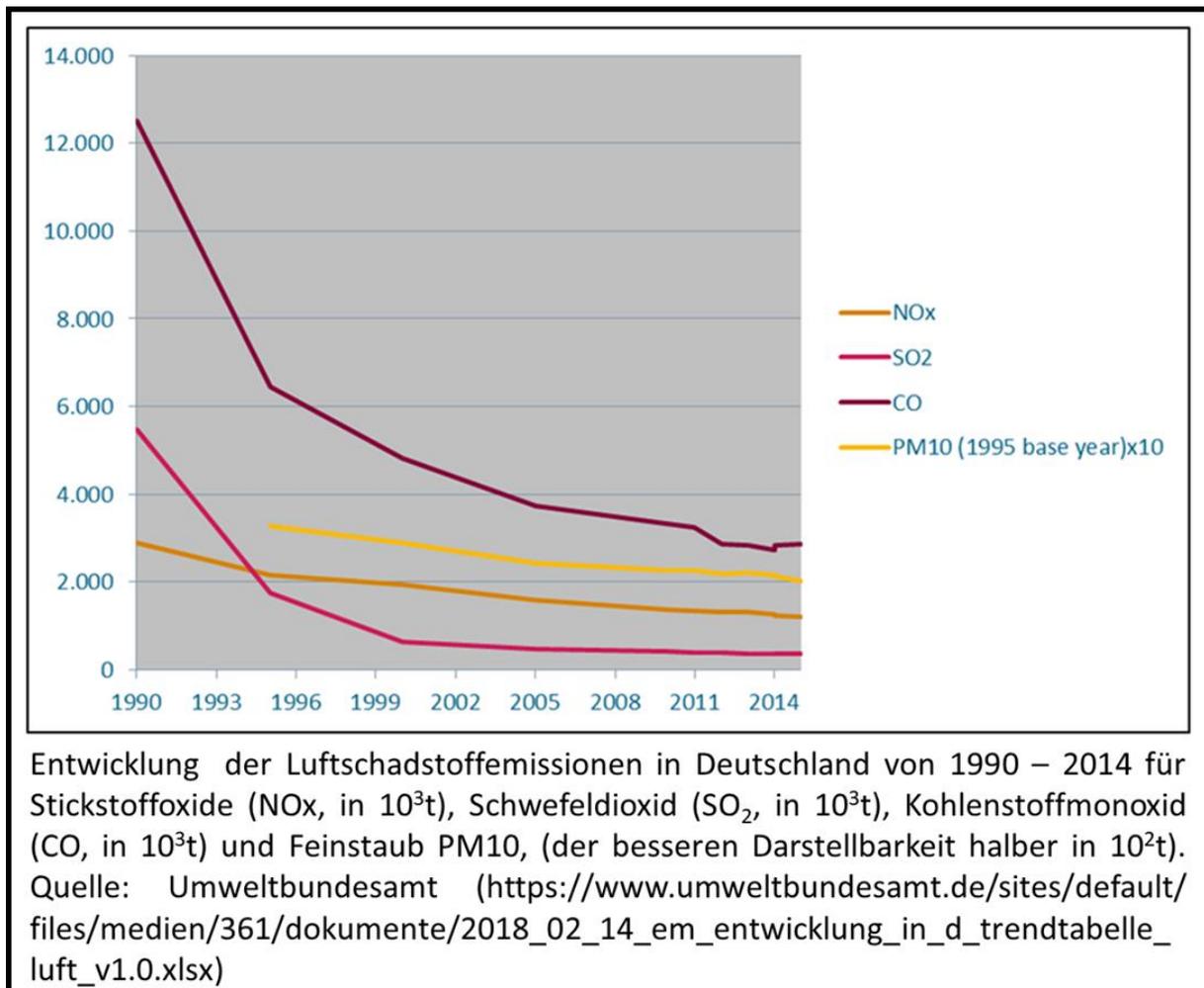


Abb. 1 Entwicklung der Luftschadstoffemissionen in Deutschland von 1990-2014

Die vorliegende Arbeit trägt zur wissenschaftlichen Analyse der Assoziation von Luftschadstoffen mit gesundheitlichen Schäden anhand von Daten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters und des Luftschadstoff-Messnetzes der Stadt Berlin bei.

## 1.2 Definiton Luftverschmutzung

Der Begriff der Luftverschmutzung ist weit gefasst. Nach dem Bundes-Immissionsschutzgesetz vom 26. September 2002 wird als Luftverschmutzung „die Freisetzung umwelt- und gesundheitsschädlicher Schadstoffe in die Luft“ bezeichnet. Als Schadstoffe werden Rauch, Ruß, Staub, Abgase, Aerosole, Dämpfe und Geruchsstoffe aufgezählt. Der Verein Deutscher Ingenieure (VDI) definiert einen Luftschadstoff als „eine Beimengung der Luft, die sowohl die menschliche Gesundheit als auch die Biosphäre gefährden kann. Die Herkunft eines

Luftschadstoffes kann sowohl natürlich (z.B. Schwefeldioxid: SO<sub>2</sub>, aus Vulkanen) als auch anthropogen (vom Menschen verursacht) bedingt sein“ (10).

### **1.3 Quellen von Luftverschmutzung und allgemeine Messmethodik**

Die Hauptquelle der globalen Luftverschmutzung ist in der Verbrennung fossiler Brennstoffe und von Biomasse zu sehen (11). Feinstaub als Luftschadstoff kann auch aus natürlichen Quellen entstehen, z. B. in der Folge von Sandstürmen, Erosion oder dem Ausbruch eines Vulkans. Allerdings ist er in hohem Maße zivilisatorisch verursacht durch technische Prozesse (Bremsen-, Straßen- und Reifenabrieb, Verbrennungskraftwerke, Verbrennungsmotoren, Industrieproduktion, Müllverbrennung und Heizung). Schwefeloxide können prinzipiell ebenfalls sowohl natürlich (Vulkane) als auch anthropogen entstehen. Dennoch sind sie in Deutschland regelhaft artifiziell durch Verkehr und Energiegewinnung, in geringerem Ausmaß auch durch Industrieproduktion verursacht. Stickoxide (NO<sub>x</sub>) gehen auf Verbrennungsprozesse mit hoher Temperatur zurück und entstehen in der Regel anthropogen. Auch Kohlenmonoxid entsteht aus Verbrennungsprozessen mit den Hauptquellen Straßenverkehr und Energieerzeugung. Einen Überblick geben hierzu Daten des Umweltbundesamtes (12). In Deutschland wurden nach Vorgaben des Umweltbundesamtes seit den 1970er Jahren Messvorrichtungen zur Erfassung von Luftschadstoffkonzentrationen installiert. Eine Wirkungsschwelle als Grenzwert von Luftschadstoffen, unter der es zu keinem gesundheitlichen Schaden kommt, ist bisher nicht identifiziert worden (11). Eine bessere Spezifizierung der Assoziation von Luftschadstoffen und Krankheitsfolgen ist daher sinnvoll und nötig. Als Maß für die Luftverschmutzung können nur bestimmte Bestandteile der Luft gemessen werden. Standards für die Messung und Kontrolle von Luftschadstoffen wurden durch die „Air Quality Framework Directive 96/62EC“ in der Zeit bis 2004 etabliert. Hierbei wurde bereits die Konzentration von Ozon, Feinstaubpartikeln wie PM<sub>10</sub> und Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) berücksichtigt (13). Aufgrund der Fortentwicklung der Messtechnik, aber auch aufgrund von Veränderungen der Emissionsanteile, beispielsweise durch veränderte Filtereinrichtungen in der Industrie und im Verkehr, durch die Nutzung anderer Rohstoffe und aufgrund von epidemiologischen Erkenntnissen wurden und werden die Vorgaben zur Erfassung von Luftschadstoffen in regelmäßigen Abständen angepasst. Seit 2008 (mit Überarbeitung 2015) gibt es damit hierfür in der Europäischen Union eine Luftqualitätsrichtlinie, nach der anhand

einheitlicher Vorgaben Luftschadstoffe erfasst und überwacht werden (14). Im Fokus stehen dabei aktuell Stickoxide ( $\text{NO}_x$ ),  $\text{PM}_{10}$ , Schwefeldioxid und Ozon.

#### **1.4 Beschreibung einzelner Luftschadstoffe**

Unter Luftschadstoffen versteht man verschiedenste organische und anorganische gesundheitsschädliche Bestandteile der Luft, die natürlichen oder anthropogenen Ursprungs sein können (11). Sie entstehen und verbreiten sich durch Verbrennungs-, Abrieb- und Aufwirbelungsprozesse. Klimatische Verhältnisse und wetterabhängige Faktoren haben einen großen Einfluss auf die lokale Konzentration von Luftschadstoffen (15). Die in den frühen Jahrzehnten der Industrialisierung sich eindrucksvoll niederschlagende und oft sichtbare Luftverschmutzung durch schwarzen Rauch und Qualm ist durch Filteranlagen und Verbesserung von Abgasreinigungsverfahren stark zurückgegangen und spielt in der heutigen Zeit in den westlichen Industrienationen keine wesentliche Rolle mehr. Die empfohlenen Grenzwerte werden diesbezüglich weitgehend eingehalten.

Im Zentrum dieser Arbeit stehen weiterhin als problematisch angesehene spezifische Luftschadstoffe, insbesondere Stickstoffoxide und Feinstaubpartikel, deren Entstehung und biologische Wirkung im Folgenden weiter ausgeführt wird.

##### **1.4.1. Stickstoffoxide**

Stickstoffoxide oder Stickoxide umfassen eine Vielzahl von verschiedenen gasförmigen Oxiden und Oxidationsstufen des Stickstoffs. Ihre Abkürzung ist  $\text{NO}_x$  (16). Durch Stickstoffdioxid ( $\text{NO}_2$ ) kann sich zusammen mit Wasser in der Atmosphäre Salpetersäure bilden. Zwei Moleküle  $\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  werden zu  $\text{HNO}_3$  (Salpetersäure) +  $\text{HNO}_2$  (salpetrige Säure) umgesetzt.

Stickstoffoxide werden, zum Beispiel in der Raketenantriebstechnik, als Oxidationsmittel eingesetzt. Im Medizinischen Bereich ist Distickstoffmonoxid ( $\text{N}_2\text{O}$ ) als Lachgas bekannt. In Verbrennungsmotoren entstehen Stickstoffoxide durch Verbrennungsprozesse fossiler Brennstoffe bei hohen Temperaturen. Stickstoffdioxid ist giftig. Es führt zu Schwindelbeschwerden und Kopfschmerzen, wirkt sich ungünstig bei Atemwegserkrankungen aus und kann, teils auch mit deutlichem zeitlichem Intervall, zum Lungenödem führen (17). Es wird hierbei auch berichtet, dass die Ausprägung der klinischen Effekte weniger von der Einwirkdauer als von der Konzentration dieses Schadstoffes abhängt. Als reaktives Oxidationsmittel und

giftiges Reizgas führt  $\text{NO}_2$  zu zellulären Entzündungsreaktionen. In seinem Bericht zur Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxidexposition in Deutschland (18) beziffert das Umweltbundesamt für das Jahr 2018 die Zahl von 6000 vorzeitigen Todesfällen durch Stickstoffdioxidexposition und konsekutive Herz-Kreislaufkrankungen. Vermittelt durch ultraviolettes (UV-) Licht bildet sich Ozon ( $\text{O}_3$ ) als hoch reagible toxische Substanz aus  $\text{NO}_2$ . Stickoxide sind daher mitverantwortlich für die sommerliche Ozonbildung („Sommersmog“). Sekundär bildet sich Feinstaub über die Reaktion von Salpetersäure mit Ammoniak. Die höchsten  $\text{NO}_2$ -Werte werden in der Straßenmitte vielbefahrener Straßen gemessen. Stickoxide sind ein guter Indikator für sekundäre Luftschadstoffe wie Ozon und ultrafeine Feinstaubpartikel (11). Die Komplexität der Interaktionen von Luftschadstoffen untereinander zeigt sich darin, dass Ozon, das im Straßenverkehr gebildet wird, überwiegend im ländlichen Bereich die höchsten Konzentrationen erreicht. Dort wird es durch erhöhte Stickstoffdioxidkonzentration in Kombination mit UV-Licht vermehrt gebildet. In Zonen mit hoher Abgasbelastung wird aber andererseits unter Einwirkung von Stickstoffmonoxid (ebenfalls resultierend aus Emissionen der Fahrzeuge) die Ozonkonzentration wiederum reduziert. Dies ist dann mehr in verkehrsreichen städtischen Gebieten als im ländlichen Bereich mit geringerer verkehrsbezogenen Emissionen nachweisbar (11).

Bereits seit 1990 ist es in Deutschland nach den Daten des Umweltbundesamtes zu einer deutlichen Reduktion der Stickoxidemission gekommen (19). In der Folge der Einführung der einheitlichen EU-Richtlinie 2008 (20) kam es zu einem weiteren Rückgang der Stickstoffdioxidbelastung. Es zeigten sich in Deutschland Mittelwerte um  $30\text{-}60\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ , weiterhin allerdings mit Ausreißerwerten von bis zu  $80\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$  (11). Die  $\text{NO}_x$ -Konzentrationen unterliegen stark den Wetterbedingungen. Stadt- und verkehrsnah liegen die Werte zwischen  $40\text{-}80\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ , örtlich deutlich mehr und in Wohngebieten um  $30\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Der Trend der Jahresmittelwerte war in den 90ern deutlich und seit 1999 weiter gering abnehmend (21).

### 1.4.2. Feinstaub

Feinstaub ist ein Teil des Schwebstaubs. Der Gesamtschwebstaub besteht aus kleinen Partikeln, die aus vielfältigen natürlichen und zivilisatorischen Prozessen und Quellen entstehen (22). Natürliche Quellen von Feinstaub sind Aerosole aus den Ozeanen, Stäube nach Vulkanausbrüchen, nach Sandstürmen und nach Waldbränden, aber auch Pollen, Sporen und Bakterienreste. Aus der Landwirtschaft entstehen Feinstaubemissionen auch durch Ammoniakfreisetzung aus der Tierhaltung, die jedoch quantitativ von geringerer Bedeutung sind. Industrielle Prozesse und Schüttgutumschläge sowie verkehrsbedingte Emissionen (Verbrennung und Abrieb) sind für den größten Teil der Feinstaubbelastung verantwortlich, wobei die Anteile je nach Partikelgröße variieren (22,23).

Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird Feinstaub durch die Bezeichnung „Particulate Matter“ ausgedrückt (Abkürzung: „PM“). Die Feinstaubpartikel werden nach dem aerodynamischen Teilchendurchmesser eingeteilt. Je kleiner die Partikelgröße ist, desto weiter können Schadstoffteilchen in die Lungenperipherie vordringen. Der aerodynamische Durchmesser wird anhand der relativen Absinkgeschwindigkeit der Partikel bestimmt. Man unterscheidet Partikel mit einem aerodynamischen Teilchendurchmesser von  $\leq 10\mu\text{m}$  (als PM 10 bezeichnet) und solche mit einem noch kleineren Partikeldurchmesser  $\leq 2,5\mu\text{m}$  (als PM<sub>2,5</sub> bezeichnet). Die Feinstaubteilchen werden anhand ihres Durchmessers noch in weitere Fraktionen unterteilt. Die gröbere Fraktion („coarsefraction“) beinhaltet die Größen von 2,5-10 $\mu\text{m}$  (PM<sub>2,5</sub> bis PM<sub>10</sub>) Als Feinfraktion („finefraction“) werden Teilchen unter 2,5 $\mu\text{m}$  bezeichnet. Als Ultrafeinfraktion („ultrafinefraction“) werden Teilchen mit einer aerodynamischen Partikelgröße kleiner 0,1 $\mu\text{m}$  benannt (24). Die verschiedenen Fraktionen der Feinstaubteilchen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Größe, sondern auch in ihrer typischen Zusammensetzung. Die gröbere Fraktion besteht aus den größeren Feinstaubteilchen und enthält einen hohen Anteil solider Partikel aus natürlichen oder zivilisatorischen Quellen, zum Beispiel aus der Landwirtschaft, Staub von unbedeckter Erde, von Straßen aufgewirbelter Staub oder Feinabrieb von Bremsen und Reifen. Aber auch Pollen, Sporen, Pflanzenanteile, Insektenüberreste und Bakterien können dieser Größenkategorie zugehören. In Küstennähe kann es windabhängig zu großen Mengen von Aerosolen kommen. Die Zusammensetzung variiert auch mit dem Ort der Messung. Den Hauptbestandteil der

jährlichen Durchschnittsmasse von PM10 und PM2,5 machen Sulfate und organische Bestandteile aus, außer direkt am Straßenrand von viel befahrenen Straßen, wo viele mineralische Substanzen im Feinstaub zu finden sind. An Tagen mit einer Luftkonzentration von  $>50\mu\text{g}/\text{m}^3$  PM10 tragen im ländlichen Raum häufig Nitrate wesentlich zur Erhöhung der PM10-Konzentration bei.

Partikel der Feinfraktion und insbesondere der Ultrafeinfraktion entstehen zu großen Anteilen aus Kohlenstoff-Verbrennungsprozessen. Partikel unter  $0,1\mu\text{m}$  entstehen dabei durch Nukleation, das heißt durch Kondensation als Phasenübergang zwischen gasförmigem und flüssigem Aggregatzustand. Die ultrafeinen Teilchen machen den geringsten Teil der Gesamtmasse des Feinstaubes aus, obwohl sie zahlenmäßig am häufigsten vorkommen (90% der Teilchen).

Je nach Partikelgröße unterscheidet sich die Eindringtiefe von Partikeln in den Respirationstrakt. Hierbei werden inhalable Partikel wie PM10 von respirablen Partikeln wie den ultrafeinen Teilchen unterschieden (22). Die letztgenannten werden nicht nur über Nase, Rachenraum und Bronchien aufgenommen, sondern können dann auch über die Alveolarmembranen direkt ins Blut aufgenommen werden. Dadurch können sie nicht nur lokale bronchopulmonale Entzündungs- und Schädigungsprozesse verursachen, sondern sind auch in der Lage, pathogene Prozesse außerhalb der Lunge zu initiieren. PM2,5 wurde erst seit 2010 flächendeckend in Deutschland gemessen, in Berlin gab es 2004 nur eine Messstation an der Frankfurter Allee. Die Feinstaubpartikel, auch das PM10, sind sehr von lokalen Witterungsverhältnissen abhängig. Sie können viele Kilometer weit getragen werden. Großräumig liegen in Deutschland die Werte um  $15\text{-}20\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Allerdings kommt es lokal je nach Wetterlage und lokaler Emission zu Werten bis  $176\mu\text{g}/\text{m}^3$  (22,23,25).

Methodisch bedingt werden in der vorliegenden Untersuchung PM10-Feinstaubpartikel, aber nicht PM2,5 oder ultrafeine Feinstaubpartikel mit der Herzinfarktinzidenz assoziiert, da das Berliner Luftgütemessnetz (BLUME) für den gesamten Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2014 Daten zur feinen und ultrafeinen Partikelbelastung nicht in für die vorliegende Arbeit ausreichendem Maße dokumentiert hat.

### **1.4.3. Schwefeldioxid**

Schwefeldioxid entsteht bei der Verbrennung schwefelhaltiger Brennstoffe und zählt gemeinsam mit schwarzem Rauch und Ruß zu den „traditionellen“ Luftschadstoffen. Die rasche Änderung unter anderem der SO<sub>2</sub>-Emissionen in den ehemals der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) zugehörigen Bundesländern nach der deutschen Wiedervereinigung bot die Möglichkeit, die Assoziation dieses Luftschadstoffes zur bevölkerungsbezogenen Morbidität beispielhaft zu untersuchen (26). Hierbei wurde beobachtet, dass vor allem respiratorische Erkrankungen (Bronchitis, teilweise auch Otitis media, häufige Erkältungen, Husten) stark mit der SO<sub>2</sub>-Emission assoziiert waren. Durch verbesserte Abgasreinigungsverfahren, Rückbau stark kontaminierender Industrieanlagen, technische Erneuerung von Betrieben sowie Reduktion des Schwefelgehaltes in Brennstoffen ist in Deutschland seit 1990 die Schwefeldioxid-Emission um etwa 95% zurückgegangen (27). Hierbei wirkte sich insbesondere die Änderung der industriellen Infrastruktur in den ehemals der DDR zugehörigen Bundesländern in dieser Beziehung günstig aus. Angesichts der bereits erfolgten massiven Reduktion der SO<sub>2</sub>-Emissionen lange vor dem Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie und konstant sehr niedriger Emissionswerte wurde dieser Luftschadstoff für die vorliegende Untersuchung als nachrangig erachtet und nicht differenziert untersucht.

Angesichts der zuletzt nur noch sehr geringen SO<sub>2</sub>-Belastung wurde die systematische Erfassung dieses Luftschadstoffes in Berlin zum 01.06.2020 eingestellt.

### **1.5. Koronare Herzkrankheit (KHK)**

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung, bei der Atherosklerose der Herzkranzarterien (Koronararterien) zu akuten und/oder chronischen Verengungen und Verschlüssen dieser Versorgungsgefäße des Herzmuskels führt. Es kommt dadurch zu einer Minderdurchblutung des Herzmuskels, was zu häufig belastungsabhängigen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch zum Untergang von Herzmuskelzellen bei einem Herzinfarkt und konsekutiv zur Herzinsuffizienz führen kann (28). Herz-Kreislaufkrankungen waren mit einem Anteil 35,3% an allen Todesfällen in Deutschland im Jahr 2019 weiterhin die häufigste Todesursache (29).

Der koronaren Herzkrankheit wurden weltweit im Jahr 2013 mehr als 17,3 Millionen Todesfälle zugeschrieben (30). Die Herzinfarktmortalität im Krankenhaus nahm durch verbesserte und validierte medikamentöse Behandlungsmethoden (ASS, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Betarezeptorenblocker), Monitorüberwachung auf spezifischen Überwachungsstationen mit der Möglichkeit zur elektrischen Notfallbehandlung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen („Coronary Care Units“) sowie reperfundierende Akutstrategien wie die systemische Thrombolyse und die reperfundierende notfallmäßige Katheterintervention in Europa und in den USA seit den 80ern deutlich ab, sie halbierte sich in den USA bis zur Jahrtausendwende. In den USA und in Westeuropa liegt die Herzinfarktmortalität im einstelligen Prozentbereich (31, 32, 33, 34).

In Berlin wurde die prozedurale Modifikation der Infarktbehandlung und die erfreuliche Minderung der Herzinfarktsterblichkeit im Krankenhaus durch das Berliner Herzinfarktregister über mehr als zwei Jahrzehnte dokumentiert (35). Dem progressiven Rückgang der Herzinfarktsterblichkeit in den Industrienationen steht allerdings weiterhin eine hohe und teils steigende Herzinfarktsterblichkeit in weniger entwickelten Ländern gegenüber (36).

Das Robert Koch-Institut stellte in seiner Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) für die Jahre 2014/2015 fest, dass insgesamt bei 3,7% der Frauen und bei 6% der Männer in den letzten 12 Monaten eine KHK vorlag. Dabei war die Prävalenz in hohem Maße altersabhängig. Bei Menschen jenseits des 75. Lebensjahres war die KHK sehr viel häufiger. Hier war die Krankheit bei 24,1% der Männer und bei 16,0% der Frauen prävalent. Dagegen fand sich bei Personen unter 45 Jahren nur bei weniger als 1% eine KHK (28). Im Jahr 2016 traten in Deutschland 48.669 tödliche Myokardinfarkte in Deutschland auf, entsprechend 5,34% aller Sterbefälle (37).

## **1.6. Definition Myokardinfarkt**

Im Jahr 2018 wurde die 4. Version der universellen Myokardinfarktdefinition auf dem Jahreskongress der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgestellt. Die gemeinschaftliche Task Force setzte sich aus Mitgliedern der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), den beiden großen Fachgesellschaften American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology Foundation (ACCF)

sowie der globalen World Heart Federation (WHF) zusammen. Die Autorengruppe umfasste zusätzlich noch Mitglieder der Expertengremien für die Themengebiete Biomarker, Elektrokardiogramm (EKG), Bildgebung, Klassifikation des Myokardinfarktes, Intervention, Studien und Register, Herzinsuffizienz, Epidemiologie und Myokardinfarkt aus der globalen Sicht (38).

Die erste Version einer Myokardinfarktdefinition durch diese Task Force war bereits im Jahr 2000 publiziert worden (39).

Die Diagnose des Myokardinfarktes wird anhand mehrerer Kriterien gestellt. Eine Voraussetzung ist der Nachweis eines erhöhten Markers der kardialen Zelldesintegrität, des kardialen Troponins.

Unterschieden werden unterschiedliche Typen des Myokardinfarktes. Gefordert wird in der Leitliniendefinition des Myokardinfarktes für einen Typ-1-Myokardinfarkt der Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls der kardialen Troponin-Konzentration (cTn) mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils, also des oberen Referenzwertes. Zusätzlich zu diesem Marker des kardialen Zelluntergangs wird mindestens eines der folgenden Kriterien gefordert:

- Symptome der akuten myokardialen Ischämie wie pectanginöse Beschwerden bzw. Beschwerden, die einem Angina-Äquivalent entsprechen.
- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken
- Bildgebungsnachweis eines neuen Substanzverlustes oder neue regionale Wandbewegungsstörungen in einem Muster, welches mit einer ischämischen Ursache vereinbar ist.
- Identifizierung eines koronaren Thrombus in der invasiven Angiographie oder im Rahmen anderer koronarer Bildgebung oder bei der Autopsie

Bei einem Typ-2-Myokardinfarkt finden neben dem Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls der Troponin-Konzentration mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile Hinweise für das Vorliegen eines gestörten Gleichgewichts zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot (beispielsweise durch eine Herzrhythmusstörung, ein schwergradig ausgeprägtes Herzklappenvitium oder eine Bluthochdruckkrise) ohne Nachweis eines Koronarthrombus. Gefordert ist wiederum neben der Troponindynamik mindestens eines weiteren der folgenden Kriterien:

- Symptome der akuten myokardialen Ischämie

- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken
- Bildgebungsnachweis eines neuen Substanzverlustes oder neue regionale Wandbewegungsstörungen in einem Muster, welches mit einer ischämischen Ursache vereinbar ist.

Als Typ-3-Myokardinfarkt wurde der plötzliche Herztod eines Patienten definiert, dessen Symptome eine myokardiale Ischämie ursächlich vermuten lassen, begleitet durch mutmaßlich neue ischämische EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern. Es kann sich auch um Patienten handeln welche bereits verstorben sind, bevor Blutwerte für Biomarker abgenommen werden konnten oder bevor ein Anstieg der kardialen Biomarkerkonzentration erkannt werden konnte. Der Nachweis des plötzlichen Herztodes als Typ-3-Myokardinfarkt kann auch durch die Autopsie erfolgen.

Die erneute Aktualisierung der Leitliniendefinition mit einer genaueren Unterscheidung zwischen akutem Myokardschaden und akutem Myokardinfarkt musste erfolgen aufgrund der vermehrten Anwendung hochsensitiver Troponin-Assays.

Dabei bleibt der akute Myokardschaden als Oberbegriff. Die cTn-Konzentration wird sofort bei klinischem Verdacht und seriell nach 3-6 Stunden oder früher mittels eines hochsensitiven Assays bestimmt. Bei fallenden oder stabilen cTn-Konzentrationen im Verlauf wird ein Reinfarkt durch einen erneuten Anstieg des cTn-Wertes um mehr als 20% definiert.

Zusätzlich werden Myokardinfarkte Typ 4 (Infarkt durch In-Stent-Restenose oder Stentthrombose nach PCI) und Typ 5 (Herzinfarkt im Anschluss an eine Bypassoperation) unterschieden (39,40).

Im klinischen Zusammenhang werden Herzinfarkte außerdem nach der EKG-Morphologie unterschieden als ST-Streckenhebungsinfarkt (**ST** segment elevation myocardial infarction: **STEMI**) und Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (**Non-ST** segment myocardial infarction: **NSTEMI**) unterschieden. Diese Unterscheidung wurde aufgrund der häufig unterschiedlichen Pathophysiologie und Akuität getroffen mit entsprechend unterschiedlichen nachfolgenden Behandlungsstrategien. Beide elektrokardiographisch unterschiedenen Infarktformen werden im Folgenden weiter ausgeführt (40,41).

### 1.6.1. STEMI

Ein STEMI ist neben der entsprechenden klinischen Symptomatik durch alters- und geschlechtsabhängig teils quantitativ variierende Hebungen der ST-Strecken im 12-Kanal-Standard-EKG definiert. Gefordert sind hierbei ST-Hebungen am Beginn der ST-Strecke („junctionpoint“, „J-Punkt“) von mindestens 0,1mV in mindestens zwei mit einem Myokardareal korrespondierenden Ableitungen. In den Ableitungen V2 und V3 sind allerdings bei Frauen jeden Alters ST-Hebungen bis 0,15mV, bei Männern jenseits des 40. Lebensjahres ST-Hebungen bis 0,20mV und bei Männern bis zum 40. Lebensjahr ST-Hebungen bis 0,25mV noch nicht als pathologisch anzusehen. Ein neu nachzuweisender Linksschenkelblock und auch ein neuer Rechtsschenkelblock sind in Kombination mit typischer klinischer Symptomatik ebenfalls als Äquivalent eines STEMI anzusehen (40).

Die Ursache eines STEMI ist meist ein Typ-1-Myokardinfarkt, bei dem ein Koronarthrombus das Gefäß verschließt (40). Dies ist die prototypische Notfallsituation eines Herzinfarktes mit hoher Sterblichkeit oder nachfolgender Krankheitslast durch Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Hieraus ergibt sich die typische Indikation zur schnellstmöglichen Notfalltherapie. Nach der Diagnose eines STEMI ist heutzutage in Deutschland die frühestmögliche Reperfusionstherapie im Regelfall mittels primärer perkutaner Koronarintervention über die Herzkatheteruntersuchung die Therapie der Wahl. Hierbei werden möglichst atraumatisch über Einführdrähte präformierte, der Anatomie angepasste Herzkatheter, konsekutiv in die Ostien der Koronararterien oberhalb der Aortenklappe vorgebracht. Nach Identifikation des atherosklerotisch bedingten meist thrombusbeladenen Koronarverschlusses mittels röntgendichten Kontrastmittels wird der Verschluss mit einem sehr dünnen steuerbaren Führungsdraht (0,014Inch) überwunden. Nachfolgend kann dann durch Ballonaufdehnung, meist gefolgt von einer Stentimplantation, der Blutstrom in der Arterie und die Myokardperfusion wiederhergestellt werden(42,43).

Zur Realisierung einer erfolgreichen Notfalltherapie des STEMI ist die Vernetzung und zeitliche Koordination zwischen dem prähospitalen Notfallmanagement und einem notfallkompetenten Herzkatheterlabor entscheidend für die Prognose des Patienten (44,45).

Die prähospitalen Todesrate in Folge eines STEMI ist weiterhin hoch. Der Tod im Rahmen eines STEMI tritt meist plötzlich ein im Rahmen einer aufgrund der Ischämie des Myokards auftretenden ventrikulären Arrhythmie. Meist handelt es sich dabei um Kammerflimmern. Der plötzliche Herztod tritt hierbei häufig und in schwer zu quantifizierender Inzidenz vor dem Eintreffen eines Notarztes ein. Aus dem Großraum Paris wurde im Jahr 2016 eine Studie publiziert, aus der hervorging, dass noch bei 5,6% der Patienten mit einem typischen STEMI aber auch nach Eintreffen des Notarztes ein plötzlicher Herztod bei Patienten auftrat, die zum Zeitpunkt des Eintreffens des Rettungsdienstes noch am Leben waren (46). Ein Hauptrisikofaktor bei diesen Patienten war das Rauchen (bei 52%), während andere Faktoren wie Diabetes mellitus von nachgeordneter Bedeutung waren.

### **1.6.2 NSTEMI**

Die Diagnose NSTEMI erfordert die dynamische Erhöhung kardialer Marker als pathophysiologisches Korrelat eines Myokardschadens. Vom NSTEMI spricht man dann, wenn die im Abschnitt 1.6.1 benannten STEMI Kriterien bezüglich der Kammerrepolarisation nicht erfüllt sind. Häufig sind ST-Strecken-Senkungen und/oder T-Negativierungen vorhanden. Die Diagnose stützt sich neben dem EKG vor allem auf die Bestimmung des hochsensitiven Troponins und auf die meist thorakal lokalisierte Beschwerdesymptomatik der Patienten. Der durch den Biomarker Troponin detektierte Verlust von Kardiomyozyten kann neben dem akuten Koronarsyndrom, bedingt durch ein atherothrombotisches Ereignis, auch aufgrund anderer kardialer Ursachen wie schwerer Herzinsuffizienz, anhaltender Rhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen wie Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose auftreten. Bei NSTEMI kann sich also nicht selten auch die Konstellation eines Typ-2-Myokardinfarktes durch ein Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot finden. Differenzialdiagnostisch muss häufig auch eine Perimyokarditis in Betracht gezogen werden, die sich ebenfalls durch starke Thoraxbeschwerden und Troponinerhöhung äußern kann. Die Pathogenese eines NSTEMI umfasst daher ein breiteres Spektrum möglicher Ursachen der Myokardzellschädigung (47).

Ein energetisches Missverhältnis im Herzmuskel kann infolgedessen auch durch Herzinsuffizienz, hohe Blutdruckwerte oder nichtkardiale Ursachen wie Anämie,

Sepsis, schwere Niereninsuffizienz oder Lungenembolie entstehen. Patienten, die einen NSTEMI erleiden, sind, passend zur vielgestaltigen Ätiologie dieser Diagnose, im Durchschnitt älter und leiden an einer größeren Zahl von Begleiterkrankungen als solche mit STEMI (47,48).

Zur Risikokalkulation eignet sich bei Patienten mit NSTEMI, folgt man den ESC-Leitlinien 2020 (47), am besten der aus dem gleichnamigen Register entwickelte GRACE-Score. Dabei wird das Mortalitätsrisiko im Krankenhaus sowie das 6-Monats-Risiko zu versterben berechnet. Folgende Variablen werden dazu berücksichtigt: Alter, Lipidstatus, Kreatininwert, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck., ST-Veränderungen, Killip-Klasse, erhöhte kardiale Biomarker (Troponine und natriuretische Peptide wie NT-pro-BNP als Herzinsuffizienzmarker), Herzstillstand bei Ankunft im Krankenhaus und ob bereits eine PCI durchgeführt wurde. Bei einem hohen Risikoscore sollte innerhalb von 120 Minuten nach Schmerzbeginn wie beim STEMI eine perkutane Koronarintervention durchgeführt werden (49).

### **1.6.3 Risikofaktoren für Myokardinfarkt und Koronare Herzkrankheit**

In den Präventionsleitlinien werden heute weiterhin die Risikofaktoren berücksichtigt, die bereits in der INTERHEART-Studie untersucht wurden. Bei dieser standardisierten Fall-Kontroll-Studie wurden fast 30000 Personen aus 52 Ländern dokumentiert. Bei den genannten Risikofaktoren handelt es sich um Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Übergewicht als Waist/Hip-Ratio, Ernährung, fehlende körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, ApoB/ApoA1-Ratio und psychosoziale Faktoren. Diabetes mellitus, der Nikotinkonsum und der Lipidstatus zeigten sich als besonders prognostisch relevant bezogen auf das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt. Den genannten Risikofaktoren lassen sich nach den INTERHEART-Daten mindestens 90% des auf die Studienkohorten bezogenen Gesamtrisikos für einen Herzinfarkt zuschreiben (50).

Bezüglich des Risikofaktors Hyperlipoproteinämie zeigten die Ergebnisse der primär präventiv ausgerichteten Jupiterstudie (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), dass in der auf eine hohe Rosuvastatindosis randomisierten Gruppe im Vergleich zur Placebogabe

nach einem mittleren Follow-up von 1,9 Jahren ein niedrigeres LDL-Cholesterin erreicht wurde und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation oder kardiovaskulär verursachten Tod) um 60% reduziert werden konnte (51).

Bei einer Studie am Kollektiv des National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] III, die bereits 1998 in JAMA veröffentlicht wurde, konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos festgestellt werden, welche in dieser Studie durch vergleichend primär präventiv verabreichtes Lovastatin erreicht worden war (52).

Entsprechend empfehlen auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bereits seit 2007 zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse die intensive risikoadaptierte Lipidsenkung (53).

Fast ein Drittel der kardiovaskulären Mortalität wird auf aktives oder passives Rauchen zurückgeführt. Schon der Konsum von nur wenigen Zigaretten am Tag erhöht das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt (54). Der Tabakkonsum führt dem Körper freie Radikale zu und verursacht oxidativen Stress. Es kommt zur Vasokonstriktion und zur Alteration der endothelialen Funktion. Durch die komplexen Schädigungsmechanismen des Rauchens erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko massiv. Die Leitlinien der American Heart Association (AHA) verweisen ausdrücklich darauf hin, dass auch beim rauchlosen Tabakkonsum und der Nutzung von E-Zigaretten schädliche Folgen unter anderem für das Herz-Kreislaufsystem auftreten, und es wird bereits auf die potentiell schädlichen Wirkungen von Feinstaub hingewiesen, wobei unter anderem auf die ultrafeine Partikelfraktion genannt wird (54). Passend zur hohen Risikoassoziation des Zigarettenrauchens fand sich bei einer Studie in Nordafrika und im Mittleren Osten für Patienten mit außergewöhnlich jungem Manifestationsalter eines Myokardinfarktes (Median 51J), dass jüngere Patienten (m<55J., w<65J.) mit Myokardinfarkt häufiger rauchten als ältere Patienten, aber weniger häufig an Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Hyperlipoproteinämie litten. Dieses Risikomuster betraf Männer unter 55 Jahren und Frauen unter 65 Jahren (55).

Bereits INTERHEART hatte auch den Mangel an körperlicher Aktivität als hoch risikobehafteten modifizierbaren Faktor nachgewiesen (50). Daher wird von den

Leitlinien moderate körperliche Belastung über mindestens 150 min/Woche empfohlen. Die Empfehlungen zur präventionsbezogenen sinnvollen Ernährung werden im Sinne einer mediterranen Kost zusammengefasst. Durch die Nutzung von Risikoskalen wie dem PROCAM-Score können Menschen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko identifiziert werden (56).

Ein nicht modifizierbarer Risikofaktor für atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankungen ist das Lebensalter. Dies bildet der PROCAM-Score mit ab. Menschen unter 40 Jahren haben ein deutlich niedrigeres Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden als ältere Personen. Wird das Risiko als grenzwertig hoch eingestuft (zwischen 5 und 7,5%), so sollten zusätzliche Faktoren wie eine positive Familienanamnese bzgl. eines plötzlichen Herztodes oder kardialen Ereignisses bzw. eine familiäre Hyperlipoproteinämie in die Entscheidungsfindung über präventive Maßnahmen jenseits der Lebensstiländerung einbezogen werden (54,56).

Einige Studien weisen darauf hin, dass bei manchen Patientengruppen das kardiovaskuläre Risiko durch Verwendung der Risikoscores unterschätzt werden kann. So tragen auch chronische Entzündungsprozesse, wie sie bei Rheumatoider Arthritis und anderen chronischen Autoimmunerkrankungen vorliegen, zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei (57).

Der Bluthochdruck, die arterielle Hypertonie, stellt sich als weit verbreiteter und bedeutsamer Risikofaktor für das Erleiden eines akuten Myokardinfarkts dar. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems verbessert die Langzeitprognose in der Postinfarktphase (58). 44% der Frauen und 51% der Männer zwischen 18 und 79 Jahren litten in Deutschland laut Gesundheitssurvey 1998 an Bluthochdruck. Mit steigendem Alter betrifft dieser Risikofaktor immer mehr Menschen (59).

Als unterschätzter Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose wird der Konsum von Zucker dargestellt. Kohortenstudien konnten zeigen, dass die Zufuhr von Zucker in einer Menge von >10% der täglichen Kalorien mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrate einhergeht (60). Abgesehen vom Lebensalter sind die benannten kardiovaskulären Risikofaktoren zum großen Teil durch Verhaltensänderung und/oder pharmakotherapeutische Maßnahmen modifizierbar.

Insgesamt lässt sich 90% des atherogenen Risikos diesen Risikofaktoren zuordnen (49).

#### **1.6.4 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes**

Ein Typ-1-Myokardinfarkt ist in den meisten Fällen Folge eines thrombotischen Verschlusses auf dem Boden atherosklerotischer Veränderungen. Eine postmortale Beobachtungsstudie zeigte, dass 79% der Myokardinfarkte auf dem Boden einer rupturierten atherosklerotischen Plaque entstanden waren (61). Zu einem geringeren Teil können sich Myokardinfarkte durch Koronarspasmen, vaskulitische Koronarverschlüsse, Thromben aus anderer Ursache und Thrombembolien entwickeln, ohne dass ein atherosklerotischer Prozess zugrundeliegt (62).

Die Entstehung einer Atherosklerose wird durch die oben (Kapitel 1.6.3) genannten Risikofaktoren gefördert. Atherosklerose ist ein chronischer entzündlicher Prozess, der sich in den großen und mittelgroßen Arterien abspielt. Spezifisch für diese Störung ist, dass sich Cholesterine, vermittelt über die LDL-Proteine, und Immunzellen subendothelial sammeln und sich in der Folge ein Gefäßdiameter zunehmend verengen kann (63,64).

Nach der Stary-Klassifikation (65) werden sechs Stadien der Atheroskleroseentwicklung unterschieden. Initiale Läsionen (Typ I) enthalten bereits genug atherogenes Lipoprotein, um schon eine Makrophagenanreicherung und Schaumzelltransformation zu bewirken. Solche wie auch die nachstehend genannten Läsionen finden sich vorzugsweise an Zonen mechanischer Belastung mit adaptiver Verdickung. Typ-II-Läsionen sind weiter fortgeschritten und enthalten Lagen von aus Makrophagen entstandenen Schaumzellen und lipidbeladenen glatten Muskelzellen. Hierunter fallen auch die teils schon im jungen Erwachsenenalter nachweisbaren „Fatty Streaks“. Typ IV ist ein Atherom, das bereits Symptome verursacht, und als Typ III werden intermediäre Läsionen zwischen Typ II und Typ IV beschrieben. In Typ-III-Läsionen finden sich auch bereits extrazelluläre Lipidtröpfchen und Partikel, welche die Kohärenz der intimalen glatten Muskulatur beeinträchtigen. Diese tröpfchenförmigen extrazellulären Lipidansammlungen sind eine Vorform von größeren konfluierenden und schon rupturgefährdeten extrazellulären Lipidkernen, durch welche sich die Typ-IV-Läsionen auszeichnen. Bereits etwa in der vierten

Lebensdekade finden sich Atherome mit einem Lipidkern und fibröser Deckschicht (Typ-V-Läsion) und auch solche, die bereits Fissuren, intramurale Hämatome oder Thromben enthalten (Typ-VI-Läsion).

Man geht heute von zwei Theorien der Atherosklerosebildung aus. Die ältere der beiden bildet die Response-to-Injury-Theorie, die 1976 von Russell Ross aufgestellt wurde. Dabei werden die Intima und damit die Endothelzellen (innerste Schicht der Gefäßwand) durch mechanischen Stress, beispielsweise bei hohem Blutdruck, Traumata oder Scherkräfte geschädigt. Dies ist vor allem an Gefäßbifurkationen der Fall, an denen kein laminarer Fluss möglich ist und an denen es zu vermehrten Turbulenzen des Blutes kommt. Es kommt dann zur subintimalen LDL-Cholesterin-Akkumulation. Durch Einlagerung von Fettbestandteilen in die Makrophagen kommt es zur Bildung von Schaumzellen. In die geschädigte Gefäßwand wandern Entzündungszellen (Makrophagen und T-Lymphozyten) ein und es entwickeln sich inflammatorische Umbauprozesse. Entzündungsmediatoren (hydrolytische Enzyme, Cytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren) führen zum Wachstum von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima (66,67).

Für die Initiierung erster Veränderungen wie der o.g. „Fatty Streaks“ bei Jugendlichen spielt auch die Blutglukosekonzentration eine Rolle. Durch Nekroseprozesse akzeleriert die Entzündungsreaktion, und es kommt durch Wachstumsfaktoren zur weiteren Proliferation von Myofibroblasten der Media, die die sogenannte atheromatöse Kappe als Deckschicht einer atherosklerotischen Läsion bilden. Den glatten Muskelzellen werden zwei Phänotypen zugeordnet, einmal der kontraktile Phänotyp, der die Weite des Gefäßes einstellt, der zweite gilt als sekretorischer, der bei Bedarf, z.B. in der Entzündungssituation extrazelluläre Matrix-Proteine und damit proliferationsfördernde Faktoren exprimiert (68). So entwickeln sich über die erste Lumeneinengung im Rahmen der extrazellulären Lipidablagerung als intermediäre Läsion die Atherome als meist weiche, instabile Plaques. Über die Fibroatherome zeigen sich durch zusätzliche Ablagerung von Calcium im fortgeschrittenen Atheroskleroseprozess die starren Plaques, und dies kann zusätzlich zu einer zunehmenden Einengung des Gefäßes führen. Durch mechanische Stresseinwirkung oder auch spontan kann es zur Ruptur der Plaques und durch prothrombotische

systemische und lokale Aktivierung zum kompletten Verschluss eines Gefäßes wie beim Myokardinfarkt kommen. Man spricht dann auch von Atherothrombose (69,66).

Man geht heute davon aus, dass die Genese der Atherosklerose durch das relativ einfache Modell der Response-to-Injury-Theorie nicht hinreichend beschrieben ist. In Erweiterung dieses Modells ist zu berücksichtigen, dass die Permeabilität der Endothelschicht auch durch bestimmte biochemische Faktoren und nicht nur durch überwiegend mechanische oder bakteriell-toxische Verletzung beeinflusst wird. Die Durchlässigkeit der Endothelschicht wird durch endotheliale Dysfunktion befördert. Verminderte NO-Bildung der Endothelzellen ist mit Vasokonstriktion und erhöhter prokoagulatorischer Aktivierung der Thrombozyten assoziiert (70).

Eine zweite Theorie zur Entstehung der Atherosklerose sieht die durch freie Radikale und durch eine vermehrte Aktivität der NADPH-Oxidase begünstigte Oxidation des LDL-Cholesterins im Zentrum der Pathogenese. Oxidiertes LDL führt dann wiederum zur Schädigung des Endothels und initiiert inflammatorische Prozesse. Die geschädigten Endothelzellen exprimieren Cytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle wie MCP-1, VCAM-1, E-Selectin und P-Selectin. Dadurch bewegen sich zirkulierende Monozyten zur Intimaläsion und werden in Makrophagen umgewandelt, welche die Entzündungsprozesse unterhalten können. Normalerweise sind Makrophagen für den LDL-Cholesterinmetabolismus mitverantwortlich und sorgen dafür, dass sich ein regulatorisches Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärem Cholesterin und verestertem Cholesterin ausbildet (67). Bei der Atherosklerose kommt es durch inflammatorische Stimuli zu einer Verminderung der zellulären Cholesterintransporter und zu einer gestörten Homöostase, so dass sich Schaumzellen bilden. Auch aus glatten Muskelzellen können Schaumzellen entstehen (71). Es folgt eine antigen-spezifische, über B- und T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort (72). Dieses inflammatorisch bestimmte Verständnis der Entwicklung von Atherosklerose und Atherothrombose bietet einen möglichen Erklärungsansatz für den potentiellen Einfluss von Feinstaubpartikeln auf die Pathogenese von Atherosklerose (73).

In den letzten Jahren wurden in größerer Zahl Untersuchungen zur möglichen Beeinflussung von Erkrankungen durch Luftkontamination veröffentlicht. Neben der Begünstigung von Atherosklerose werden hierbei auch Erkrankungen des zentralen

Nervensystems wie Morbus Parkinson oder Alzheimer-Demenz und Lungenkrebs betrachtet. Alle diese Erkrankungen basieren auf einem entzündlichen Geschehen. Im vergangenen Jahr wurde eine Arbeit zur Begünstigung endothelialer Dysfunktion in der weniger von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren betroffenen „Old Order Amish“ publiziert, in der ein Zusammenhang zwischen längerfristiger Feinstaubbelastung und endothelialer Dysfunktion anhand der flussvermittelten Dilatation der Brachialarterie berichtet wird (74).

Auch aus Tierexperimenten wird berichtet, dass die Exposition gegenüber PM<sub>2,5</sub> und teilweise auch gegenüber PM<sub>10</sub> zu Atherosklerose führen kann (75,76).

Der Langzeitexposition zu Feinstaub wurde eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zugeschrieben, und bei Kurzzeitexposition konnten einige Studien die Zunahme akuter kardiovaskulärer Ereignisse feststellen (77,78,79). Pathophysiologisch werden hierbei eine Veränderung der Blutviskose und Thrombustriggerung durch Luftpartikel (80,81) bzw. eine mögliche Aktivierung der Endothelin-1-vermittelten Vasokonstriktion zugrunde gelegt (82). Auch eine mögliche Beeinflussung der autonomen kardialen Regulation durch Luftverschmutzung wird diskutiert (83).

Eine weitere Arbeit wies im Jahr 2019 nach, dass der Koronarkalkscore signifikant und unabhängig voneinander durch die Langzeitexposition zu NO<sub>2</sub> und PM<sub>2,5</sub> zunahm (84). Auch für Stickoxide gibt es Hinweise darauf, dass Langzeit- und Kurzzeitexposition kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen können und Auswirkungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben (82,84).

Zum Teil wurde allerdings bei quantitativ nur schwach ausgeprägter Korrelation die Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Luftschadstoffen und einer Zunahme der Atherosklerose teilweise auch nicht signifikant gefunden (85). Auch eine Dänische Beobachtungsstudie fand keine klare entsprechende Assoziation, bei allerdings geringeren Schadstoffkonzentrationen (86).

Insgesamt stellte die Global Burden of Disease Study aber bereits für das Jahr 2015 den Ultrafeinstaub an die 5. Stelle der globalen Risikofaktoren für Tod, an zweiter Stelle steht das Rauchen, an erster Stelle der Bluthochdruck (87).

### **1.6.5. Therapie des Myokardinfarktes**

Der medikamentösen Behandlung kommt begleitend zu und nach der akuten revaskularisierenden Behandlung neben den risikomodifizierenden Verhaltensänderungen eine zentrale Rolle in der Behandlung eines Myokardinfarktes zu. Nach einem Myokardinfarkt beinhaltet die Medikation die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Initial nach der PCI, meist mit koronarer Stentimplantation, ist eine duale Plättchenhemmung indiziert. Weiterhin sind nach den ESC-Guidelines 2017 die Einnahme eines LDL-Cholesterinsenkers, eines Statins sowie eines ACE-Inhibitors (angiotensin-converting-enzyme-Inhibitor bzw. ein ARB, ein Angiotensin-II-Blocker) essentiell in der medikamentösen Therapie bei Zustand nach einem akuten Myokardinfarkt (40,41,47).

### **1.7 Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister e.V.(B<sub>2</sub>HIR)**

Das Berliner Herzinfarktregister wurde 1998 zur Qualitätssicherung der Behandlung von Herzinfarktpatientinnen und –Patienten gegründet. Dazu stellen Kardiologien der meisten Krankenhäuser in Berlin Daten zu Charakteristika von Infarktpatienten und zu deren stationären Krankheitsverlauf zur Verfügung. Seit 2014 sind zusätzlich Brandenburger Kliniken beteiligt, die seit 2015 Patienten einschließen. Das Register hat sich daher umbenannt in „Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B<sub>2</sub>HIR). Die Auswertung der Registerdaten ermöglicht jeder Klinik, ihre Versorgungszeiten und prozeduralen Ergebnisse sowie die Krankenhaussterblichkeit mit der Gesamtheit der teilnehmenden Kliniken und im wiederholt durchgeführten anonymisierten Klinikvergleich auch mit einzelnen anderen Kliniken zu vergleichen. Zugleich bietet das Register ein Forum zum Austausch über die Daten und über neue wissenschaftliche Erkenntnisse und therapeutische Strategien in der Herzinfarktbehandlung. Dadurch wird befördert, dass empfohlene Leitlinien auch sinnvoll und flächendeckend in der Therapie umgesetzt werden. In den Daten kann gut nachvollzogen werden, dass sich die akut revaskularisierende perkutane koronare Intervention (PCI) zur Therapie von STEMIs seit Ende der 90er durchgesetzt hat. Diese Therapie wurde 1999 nur bei 19% der Infarktpatienten durchgeführt, heute bereits bei 90%. Assoziiert damit war ein Rückgang der Kliniksterblichkeit der dokumentierten akuten Herzinfarktpatienten von 13,4% auf 6,2 % (35). Aus den pseudonymisierten Daten ist bereits eine Vielzahl wissenschaftlicher

Untersuchungen zur Herzinfarktversorgung entstanden. So wurden unter anderem die Versorgung von älteren Myokardinfarktpatienten genauer untersucht (88) und auch die Versorgung der Patienten während und außerhalb der Dienstzeiten (89). In den letzten Jahren wurde in einem vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderten Projekt („QS-Notfall“) in Kooperation mit dem prästationären Rettungssystem die Verbesserung der sicheren und frühen prästationären Herzinfarktdiagnose und die hiermit verbundene weitere Verkürzung der Versorgungszeiten in den Fokus genommen. Das B<sub>2</sub>HIR befindet sich aktuell in der 3. Erhebungsphase, die 2008 begonnen hat. Der derzeit genutzte Herzinfarkterhebungsbogen basiert auf den Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS) (90).

Eingeschlossen werden Herzinfarktfälle, bei denen die Beschwerdesymptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden vor Krankenhausaufnahme begonnen hat. Es werden unter anderem pseudonymisiert demographische Daten, Diagnose- und Behandlungszeiten, Formen der Behandlung, Vorerkrankungen und vorbekannte Risikofaktoren, Symptombeginn, der Tag der Krankenhausaufnahme und die Sterblichkeit im Krankenhaus dokumentiert. Für die vorliegende Untersuchung begrenzte sich der verknüpfte Datensatz auf Alter, Geschlecht, Symptombeginn und Tag der Krankenhausaufnahme. Zusätzlich wurde der Wohnort der Patienten einer von zwei Kategorien zugeordnet (Innenstadt oder Außenbezirk).

Es nahm in den ersten Jahren eine unterschiedliche Zahl an Kliniken an der Registerdokumentation teil. Von 2008 bis 2014 nahmen konstant 27 Kliniken teil (91). Aufgrund der zu dieser Zeit konstanten Breite des Registers konnte für die vorliegende Arbeit die genannte Periode epidemiologisch betrachtet werden.

### **1.8 Berliner Luftgüte-Messnetz (BLUME)**

Das Berliner Luftgütemessnetz (BLUME) besteht aus aktuell 17 feststehenden Schadstoffmessstationen. In den Messstationen werden folgende Schadstoffe gemessen: Stickoxide (NO<sub>x</sub>), Schwefeldioxid (SO<sub>2</sub>), Schwebstaub (PM<sub>10</sub>) mit einem Teilchendurchmesser bis zu 10µm, Benzol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), Kohlenmonoxid (CO) und Ozon (O<sub>3</sub>).

Seit 1975 wird die Luftverschmutzung in diesem Messnetz gemessen. Es gibt zusätzlich einen mobilen Messbus. Von den einzelnen Stationen werden die

Konzentrationen der Schadstoffe im 5-Minuten-Takt an die Messzentrale in der Brückenstraße in Berlin-Mitte gesendet. Dort erfolgt die Mittelung der Tages- und Stundenwerte als Basis für die Auswertung. Im Jahr 1998 wurden 30 kleinere und preisgünstigere Probensammler an Straßen etabliert. Diese „Ruß- und Benzol-Immissionssammler“ (RUBIS) sind kleine Probenahmegeräte, die meist an Straßenlaternen befestigt sind. Aktuell werden 23 dieser zusätzlichen Messstellen benutzt. Aus diesen kann auch eine PM10-Schadstoffbelastung abgeleitet werden. Zusätzlich gibt es NO<sub>2</sub>-Passivsammler, aktuell werden davon 36 betrieben. Über Modellrechnungen zusätzlich zu den Ergebnissen der Messungen können die Schadstoffkonzentrationen im gesamten Stadtgebiet abgeschätzt werden. Die Konzentrationen von Schwefeldioxid und Schwebstoffen in der Luft sind deutlich zurückgegangen. Die Anzahl der Messstationen wurde daher im Laufe der Zeit auf die heutige Zahl reduziert. Die heute 17 festen Messstationen wurden über die Stadt verteilt und befinden sich sowohl im innerstädtischen, im Außenrandbereich der Stadt sowie an Hauptverkehrsstraßen (92,93).

Überschreitungen der Grenzwerte bei Benzol, Schwermetallen, Kohlenmonoxid und Schwefeldioxid treten in Berlin nicht mehr auf, daher wurden diese Schadstoffe in der Arbeit nicht berücksichtigt. Die Messstationen werden möglichst nicht versetzt, um Aussagen zur Entwicklung der Schadstoffbelastung an den festen Standorten machen zu können und die Messreihen nicht zu verfälschen. Die Standorte von 2010 sind aus Abbildung 2 ersichtlich. Täglich werden gegen 12 Uhr die Messergebnisse an einige Zeitungen und den Rundfunk weitergeleitet. Im Luftportal sowie in öffentlich zugänglichen Jahresberichten werden die Daten zur Verfügung gestellt (93).

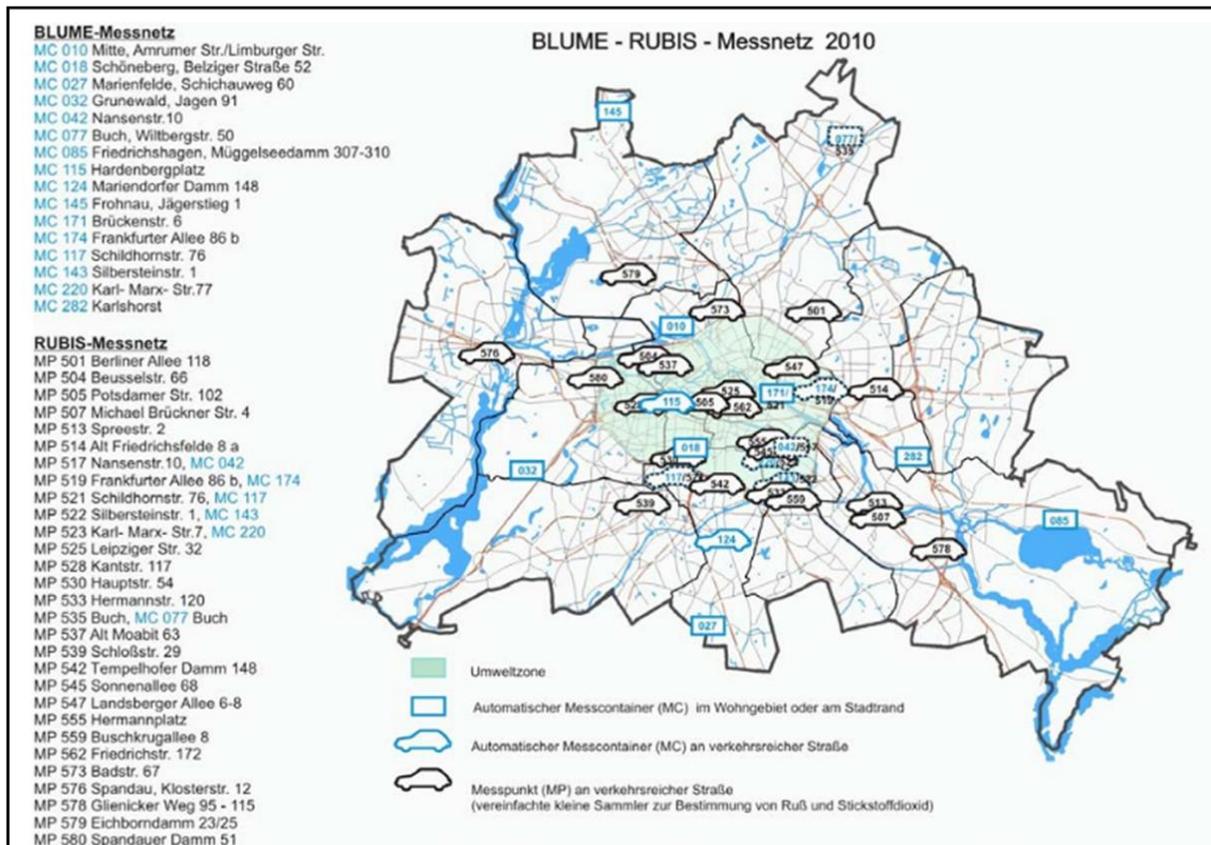


Abb. 2: Standorte des Berliner Luftgüte-Messnetzes (BLUME)

Nicht nur die Qualität der Messvorrichtungen ist entscheidend, sondern auch deren Standort. So müssen beim Messnetz etliche international und national gültige Richtlinien zum Standort berücksichtigt werden. Sogenannte „Belastungsregime“ werden unterschieden: Verkehr, städtischer Hintergrund und Stadtrand.

Die Messvorrichtungen müssen, um aussagekräftige Messdaten zu erreichen, in einem gewissen Abstand zur Straßenmitte und zum Boden der Straße aufgestellt sein, damit die emittierten Luftschadstoffe sich mit der Umgebungsluft bereits vermischt haben und chemische Reaktionen schon stattgefunden haben. Besonders wichtig ist dies bei der Messung des Ozons. Die Messstellen sollten nicht durch Balkone oder andere Hindernisse verdeckt sein, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. Die Messungen erfolgen für Stickoxide oder PM 10 in drei bis vier Metern Höhe (94).

## **2 Ziel der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, anhand von Inzidenzdaten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters aus den Einschlussjahren 2008 – 2014 und Daten des BLUME-Messnetzes zur Luftschadstoffbelastung in Berlin sowie meteorologischen Daten die Assoziation des Auftretens akuter Herzinfarkte mit der Luftschadstoffbelastung und Wettercharakteristika in der deutschen Hauptstadt zu evaluieren.

## **3 Methodik**

### **3.1 Falleinschluss**

Es wurden alle im Berliner Herzinfarktregister zwischen 01.01.2008 und 31.12.2014 dokumentierten Patientenfälle mit Herzinfarkt in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung zur Erfassung im BHIR war die Krankenhausaufnahme innerhalb von 24h nach Symptombeginn.

Das BHIR hat bereits seit 1999 die Herzinfarktbehandlung in Berlin dokumentiert, allerdings mit phasenweise stark variabler Breite der Einschlussbasis. Die Wahl des Einschlusszeitraumes beruhte auf der Konstanz der einschließenden kardiologischen Krankenhausabteilungen in dieser Phase mit anzunehmender konstanter auf die Falleinschlüsse bezogener Grundgesamtheit.

Das satzungsgemäß als Qualitätsregister konzipierte BHIR wird in der vorliegenden Studie während dieser Zeitspanne für das Einzugsgebiet der inkludierenden Krankenhäuser methodisch in ähnlicher Weise wie ein epidemiologisches Register betrachtet. Eingeschlossen wurden Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Aus der Datenbasis des BHIR wurden Informationen zu Alter (dichotomisiert am Median von 68 Jahren) und Geschlecht, zur Herzinfarktinzidenz und zu den vorbestehenden Risikofaktoren Diabetes und Rauchen sowie zur regionalen Zuordnung des Patientenwohnsitzes (Innenstadt versus Außenbezirke) berücksichtigt.

Die Inzidenzen wurden als datumsbezogene Gesamtwerte dokumentiert. Zusätzlich wurden die Inzidenzwerte nach dem Vorhandensein der Risikofaktoren Rauchen

oder Diabetes mellitus sowie altersbezogen nach Dichotomisierung am Median ebenfalls tagesgenau jeweils einem Datum zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2014 spezifisch zugeordnet.

Die Zuordnung erfolgte nach dem Datum des Symptombeginnes. Obwohl das Einschlusskriterium zur Dokumentation im BHIR die 24h-Frist nach Symptombeginn einbezieht, ist bei einer Minderzahl von Patienten (n = 1305, 6,8%) der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht exakt angegeben. Patienten mit fehlender genauer Definition des Symptombeginns wurden von der Hauptanalyse ausgeschlossen. Daher konnten von den insgesamt im Studienzeitraum dokumentierten Herzinfarktbehandlungsfällen (n = 19178) schließlich n = 17873 analysiert werden. Die Daten zur Herzinfarktinzidenz wurden von der Datendokumentationsstelle des BHIR als Excel-Tabelle mit pseudonymisierter nicht personenbezogen nachverfolgbarer Fallinformation verfügbar gemacht. Nach zusätzlicher datumsbezogener Erhebung von Information zu Wetter- und Luftschadstoffen wurden die Daten zur weiteren statistischen Bearbeitung nach SPSS (s. u.) transformiert.

**Folgende 13 Variablen zur Herzinfarktinzidenz bei bekanntem Symptombeginn wurden definiert:**

<b>MIincidence</b>	Inzidenz aller Myokardinfarkte
<b>IncidenceSTEMI</b>	Inzidenz STEMI
<b>IncidenceNSTEMI</b>	Inzidenz NSTEMI
<b>IncidenceMI_smoker</b>	Inzidenz Raucher
<b>IncidenceMI_nonsmoker</b>	Inzidenz Myokardinfarkte Nichtraucher
<b>Incidence_MI_males</b>	Inzidenz Myokardinfarkte Männer
<b>Incidence_MI_females</b>	Inzidenz Myokardinfarkte Frauen
<b>Incidence_MI_age_overmed</b>	Inzidenz Myokardinfarkte im Alter über Median
<b>Incidence_MI_age_medorless</b>	Inzidenz Myokardinfarkt im Alter des Medians oder jünger

<b>IncidenceMI_Innenstadt</b>	Inzidenz Myokardinfarkt Innenstand
<b>IncidenceMI_Außenbezirke</b>	Inzidenz Myokardinfarkte Außenbezirke
<b>Incidence_MI_Diabetiker</b>	Inzidenz MI Diabetiker
<b>Incidence_MI_kein_Diabetiker</b>	Inzidenz MI kein Diabetiker

### **3.2 Niederschlagsmenge, Sonnenscheindauer und Lufttemperatur**

Niederschlagsmenge, Sonnenscheindauer und Lufttemperatur sind unter anderem aufgrund der Notwendigkeit zur Heizung von Wohnraum und Gewerberäumen und aufgrund verknüpfter Luftaustauscheigenschaften im Zusammenhang mit Luftschadstoffkonzentrationen zu betrachten (95). Zudem ist ein direkter (z.B. vasomotorisch verursachter) Einfluss der Lufttemperatur auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von myokardialen Durchblutungsstörungen und Herzinfarkten plausibel und vorbeschrieben (96). Zur Kontrolle dieser potenziell wichtigen Einflussfaktoren wurden die Tagesminimal- und –Maximaltemperaturen, die Temperaturschwankungen sowie das Dreitagesmittel (inklusive Infarktdatum, da ein unmittelbarer vasomotorischer Einfluss antizipiert wurde), die Niederschlagsmenge und die Sonnenscheindauer für jedes Datum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2016 und damit parallel zur Gesamtdauer der Datenerhebung des BHIR/B2HIR bis zum Beginn dieser Studie erhoben. Diese Daten wurden tabellarisch und graphisch als Verteilung über die Zeit dokumentiert. Für den eigentlichen Studienzeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2014 wurden diese Wetterdaten mit den Herzinfarktinzidenzdaten verknüpft. Die Wetterdaten wurden den Aufzeichnungen der Wetterstation Berlin-Tempelhof (97) entnommen, in einer Excel-Tabelle erfasst und kombiniert mit Herzinfarktdaten und Luftschadstoffdaten nach SPSS konvertiert. Die Wetterstation Tempelhofer Feld liegt zentral, aber auf offenem Feld, innerhalb Berlins und gehört zu den MeteoGroup Wetterstationen. Hier werden Temperatur, Windrichtung, Windstärke und Wetterzustand bestimmt (98). Die WetterKontor GmbH hat ihren Sitz in Ingelheim am Rhein. Die Meteorologen der GmbH stützen sich auf Daten internationaler Wettermodelle, Satellitenbilder und Radarinformationen. Die GmbH ist Mitglied beim Verband Deutscher Wetterdienstleister und eine der führenden privaten Wetteranbieter in Deutschland.

### **Folgende 9 Variablen zu Wetterdaten wurden definiert:**

<b>Tempmin</b>	minimale Tagestemperatur
<b>Tempmax</b>	maximale Tagestemperatur
<b>DiffTemp</b>	Temperaturdifferenz innerhalb eines Tages.
<b>Tempschwmax</b>	Schwankung der maximalen Tagestemperatur zum Vortag
<b>Tempschwmin</b>	Schwankung der minimalen Tagestemperatur zum Vortag
<b>gl3dDTempmin</b>	gleitender Dreitagesdurchschnittswert der minimalen Tagestemperatur
<b>gl3dDTempmax</b>	gleitender Dreitagesdurchschnittswert der maximalen Tagestemperatur
<b>Sonnenschein</b>	Sonnenscheindauer eines Tages
<b>Niederschlag</b>	Niederschlagsmenge eines Tages

### **3.3 Luftschadstoffe**

Zur datumsbezogenen Dokumentation der Luftschadstoffkonzentrationen wurden die öffentlich zugänglichen Daten der BLUME-Messstellen herangezogen. Das BLUME-Netzwerk umfasst eine teils wechselnde Anzahl von Messstellen im Innenstadtbereich, in Außenbezirken und an Hauptverkehrsstraßen. Für den Erhebungszeitraum lagen Messwerte zu PM10- und NOX-Konzentrationen vor. Da keine verwertbaren Daten für den Studienzeitraum zur PM2,5-Konzentration dokumentiert waren und die Ozonkonzentrationen nur lückenhaft und mit wechselnden Messorten verfügbar waren, wurden für diese Studie nur NOX- und PM10-Luftkonzentrationen berücksichtigt. Schwefeldioxid wurde aufgrund der geringen nachgewiesenen Konzentrationen nicht berücksichtigt (s. a. Abb 1). In dem für diese Studie gewählten Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2014 veröffentlichte das BLUME-Netzwerk Daten, die im Jahr 2008 von 15, seit 2009 von 16 stationären automatisch übertragenden Messstationen sowie von 23 kleinen Probenahmegeräten (RUBIS, den Ruß- und Benzol-Immissionssammlern),

stammten. Messmethodisch lässt sich die Schadstofffassung im BLUME-Netzwerk kurz gefasst wie folgt beschreiben. Stickoxide wurden mittels Chemilumineszenz erfasst. Bei diesem Verfahren wird die Lichtaussendung bei der Reaktion von Stickstoffmonoxid mit Sauerstoff zu Stickstoffdioxid zur Messung genutzt. Stickstoffdioxid wird zuvor zu Stickstoffmonoxid reduziert. Die exakte Verfahrensweise ist in der Norm „DIN EN 14211:2012 ‚Außenluft — Messverfahren zur Bestimmung der Konzentration von Stickstoffdioxid und Stickstoffmonoxid mit Chemilumineszenz“ definiert. Durch Gravimetrie wird Schwebstaub bestimmt, indem bestaubte Filter ausgewogen werden. Dieses Verfahren wurde vom Verein Deutscher Ingenieure (VDI) in der „VDI-Richtlinie 2066 (Blatt 1) Messen von Partikeln - Staubmessung in strömenden Gasen - Gravimetrische Bestimmung der Staubbelastung“ definiert (99).

Durch sogenannte Kaskadenimpaktoren, bei denen die Trägheit bestimmter Partikelgrößen bei Richtungsänderung der mitführenden Strömung ausgenutzt wird, können Partikelgrößen bestimmt werden (100). Für die Messung von PM 10 wurde die Absorption eines Betastrahlers durch die Staubelegung auf einem Filterband sowie die Streuung von Licht genutzt (99,100).

Zur Ermöglichung eines zeitlich weiter gefassten Überblickes über die Luftschadstoffbelastung wurden für diese Arbeit in einem ersten Schritt die Schadstoffkonzentrationen vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2016 tabellarisch und graphisch als Verteilung über die Zeit dokumentiert. Zur Darstellung der Assoziation von Luftschadstoffkonzentrationen und Lufttemperatur in Berlin wurden zusätzlich Streudiagramme über den gesamten Zeitraum von 1999 bis 2016 erstellt.

Für jeden einzelnen Tag wurden Tageswerte für jede Messstation dokumentiert. Fünf bis sechs der stationären BLUME-Messstationen befanden sich im innenstädtischen Bereich (Wohn- und Gewerbegebiet), fünf im Stadtrand- und Waldbereich und zunächst fünf, seit 2009 sechs (101) an Verkehrsschwerpunkten. Aus den automatisch von diesen Messstationen übermittelten Werten und zusätzlich aus den RUBIS-Daten erfolgte die Berechnung der Tagesmittelwerte für die verschiedenen Stationen durch das BLUME-Netzwerk im Auftrag der Senatsverwaltung.

Analog zur Systematik des BLUME-Netzwerkes wurden die Messstationen gruppiert und den Stationsgruppen „Innenstadt“, „Stadtrand“, „Hauptverkehrsstraßen“ zugeordnet. Die Zuordnung wurde wie folgt vorgenommen:

**Stationsgruppe Innenstadt:**

- Wedding
- Schöneberg
- Neukölln
- Mitte
- Karlshorst

**Stationsgruppe Stadtrand:**

- Marienfelde
- Frohnau
- Grunewald
- Buch
- Friedrichshagen

**Stationsgruppe Hauptverkehrsstraßen:**

- Schildhornstraße
- Mariendorfer Damm
- Silbersteinstraße
- Frankfurter Allee
- Karl Marx Straße

Die Messwerte aller einzelnen Messstationen wurden für die sieben im Studienzeitraum betrachteten Jahre tagesgenau tabellarisch erfasst. Für die Stationsgruppen wurden durch Spaltenverknüpfung Tagesmittelwerte errechnet, ebenso ein Gesamtmittelwert („MW Stationsgruppen“) über alle Stationsgruppen. Zusätzlich wurde jedem Tag der Vortageswert als gesonderte Variable für jeden Mittelwert zugeordnet (Variablen sind mit „prev“ gekennzeichnet), und es wurde ein gleitender Dreitagesmittelwert der Vortage (exklusive Infarkttag) für PM10 und NOX ebenfalls jedem Datum zugeordnet (Variablen gekennzeichnet durch „gl3dD“). Zusätzlich wurde die Tagesschwankung für beide Schadstoffkonzentrationen für alle Mittelwerte für jedes Datum errechnet. Tage mit besonders hoher Luftbelastung durch NOX und PM10 wurden so operationalisiert, dass sie durch Werte oberhalb

der dritten Quartile als „Hochbelastungstage“ charakterisiert wurden. Für den eigentlichen Studienzeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2014 wurden die Luftschadstoffdaten gemeinsam mit Wetterdaten und Herzinfarktinzidenzdaten nach SPSS transformiert.

**Folgende 56 bereits aggregierte Variablen zu Luftschadstoffdaten wurden definiert:**

<b>Innenstadt</b>	Tagesmittelwert NOx Innenstadt
<b>IShigh_upperQ</b>	Tag mit NOx-Konzentration des obersten Quartils in der Innenstadt
<b>PrevDIS</b>	Tagesmittelwert NOx des Vortages (Innenstadt)
<b>PrevIShigh_upperQ</b>	Vortages-NOx-Konzentration des oberen Quartils in der Innenstadt
<b>@3dDSIS</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx Innenstadt
<b>g3dDIShigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx Innenstadt des obersten Quartils
<b>NOXschwIS</b>	Schwankung des NOx-Tagesmittelwertes zum Vortag (Innenstadt)
<b>Stadtrand</b>	Tagesmittelwert NOx Stadtrand
<b>SRhigh_upperQ</b>	Tag mit NOx-Konzentration des obersten Quartils am Stadtrand
<b>PrevDSR</b>	Tagesmittelwert NOx des Vortages (Stadtrand)
<b>PrevSRhigh_upperQ</b>	Vortages-NOx-Konzentration des oberen Quartils am Stadtrand
<b>@3dDSR</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx Stadtrand
<b>g3dDhigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx Stadtrand des obersten Quartils

<b>NOXschwSR</b>	Schwankung des NOx-Tagesmittelwertes zum Vortag (Stadttrand)
<b>Hauptverkehrsstrassen</b>	Tagesmittelwert NOx (Hauptverkehrsstraßen)
<b>HVNOxhigh_upperQ</b>	Tag mit NOx-Konzentration des obersten Quartils an Hauptverkehrsstraßen
<b>PrevDHV</b>	Tagesmittelwert NOx des Vortages (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PrevHVNOxhigh_upperQ</b>	Vortages-NOx-Konzentration des oberen Quartils an Hauptverkehrsstraßen
<b>@3dDHV</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx (Hauptverkehrsstraßen)
<b>g3dDHVNOxhigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx Hauptverkehrsstraßen des obersten Quartils
<b>NOXschwHV</b>	Schwankung des NOx-Tagesmittelwertes zum Vortag (Hauptverkehrsstraßen)
<b>MittelwertStationsgruppen</b>	Tagesmittelwert NOx (alle Stationsgruppen)
<b>MWSGNOx_highupperQ</b>	Tag mit NOx-Konzentration des obersten Quartils (alle Stationsgruppen)
<b>PrevDMWSG</b>	Tagesmittelwert NOx des Vortages (alle Stationsgruppen)
<b>PrevMWSGNOx_highupperQ</b>	Vortages-NOx-Konzentration des oberen Quartils (alle Stationsgruppen)
<b>@3dDMWSG</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx (alle Stationsgruppen)
<b>g3DvMWSGNOx_highupperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert NOx über alle Stationsgruppen des obersten Quartils

<b>NOXschwgesamt</b>	Schwankung des NOx-Tagesmittelwertes zum Vortag (alle Stationsgruppen)
<b>PMInnenstadt</b>	Tagesmittelwert PM10 (Innenstadt)
<b>PMIShigh_upperQ</b>	Tag mit PM10-Konzentration des obersten Quartils (Innenstadt)
<b>PrevDPMIS</b>	Tagesmittelwert PM10 des Vortages (Innenstadt)
<b>PrevPMIShigh_upperQ</b>	Vortages-PM10-Konzentration des oberen Quartils (Innenstadt)
<b>@3dDPMIS</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 (Innenstadt)
<b>g3dDPMIShigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 des obersten Quartils (Innenstadt)
<b>PMInnenstadtschw</b>	Schwankung des PM10-Tagesmittelwertes zum Vortag (Innenstadt)
<b>PM10SR</b>	Tagesmittelwert PM10 (Stadttrand)
<b>PM10SRhigh_upperQ</b>	Tag mit PM10-Konzentration des obersten Quartils (Stadttrand)
<b>PrevDPMSR</b>	Tagesmittelwert PM10 des Vortages (Stadttrand)
<b>PrevPM10SRhigh_upperQ</b>	Vortages-PM10-Konzentration des oberen Quartils (Stadttrand)
<b>@3dDPMSR</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 (Stadttrand)
<b>g3dDPM10SRhigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 des obersten Quartils (Stadttrand)
<b>PM10SRschw</b>	Schwankung des PM10-Tagesmittelwertes zum Vortag (Stadttrand)

<b>PM10HVSTR</b>	Tagesmittelwert PM10 (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PM10HVhigh_upperQ</b>	Tag mit PM10-Konzentration des obersten Quartils (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PrevDPMHV</b>	Tagesmittelwert PM10 des Vortages (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PrevPM10HVhigh_upperQ</b>	Vortages-PM10-Konzentration des oberen Quartils (Hauptverkehrsstraßen)
<b>@3dDPMHV</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 (Hauptverkehrsstraßen)
<b>g3dDPM10HVhigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 des obersten Quartils (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PM10HVstrSCHW</b>	Schwankung des PM10-Tagesmittelwertes zum Vortag (Hauptverkehrsstraßen)
<b>PM10GES</b>	Tagesmittelwert PM10 (alle Stationsgruppen)
<b>PM10geshigh_upperQ</b>	Tag mit PM10-Konzentration des obersten Quartils (alle Stationsgruppen)
<b>PrevDPMges</b>	Tagesmittelwert PM10 des Vortages (alle Stationsgruppen)
<b>PrevPM10geshigh_upperQ</b>	Vortages-PM10-Konzentration des oberen Quartils (alle Stationsgruppen)
<b>@3dDPMges</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 (alle Stationsgruppen)
<b>g3dDPM10geshigh_upperQ</b>	Dreitagesdurchschnittswert PM10 des obersten Quartils (alle Stationsgruppen)
<b>PM10geschw</b>	Schwankung des PM10-Tagesmittelwertes zum Vortag (alle Stationsgruppen)

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Datenbearbeitung wurde beraten durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (M.Sc. Robert Röhle). Die Auswertung erfolgte mit dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS), Version 25, der Firma IBM.

Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Median, Quartile, Standardabweichung, Schiefe und Spannweite deskriptiv analysiert. Für nominal skalierte Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten dokumentiert.

Stetige Variablen wurden zusätzlich mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe auf Normalverteilung untersucht. Außerdem wurden Histogramme graphisch dargestellt zur visuellen Beurteilung der Verteilung und es wurde die Schiefe zur Beurteilung der Verteilung mit herangezogen.

In der statistischen Betrachtung waren für diese Studie die 2557 Tage der sieben Jahre vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2014 als Fälle anzusehen, während die klinischen Herzinfarktfälle diesen Tagen numerisch zugeordnet und insgesamt als Herzinfarktinzidenz tagesbezogen aufsummiert wurden. Zur Analyse bestimmter Patienteneigenschaften (Geschlecht, Raucherstatus, Diabetikerstatus, am Median dichotomisiertes Alter) und Herzinfarktcharakteristika (alle Herzinfarkte, STEMI, NSTEMI) mussten jeweils gesondert mit diesen Eigenschaften verknüpfte Inzidenzen als eigene Variablen definiert werden. Die definierten Variablen sind in den vorangegangenen Kapiteln expliziert.

Zur ersten Sichtung möglicher statistischer Assoziationen zwischen datumsbezogenen Herzinfarktinzidenzen, Luftschadstoffen und Wetterdaten wurden bivariate Korrelationen angepasst an die Verteilung errechnet.

Mit der Poisson-Regressionsanalyse können Ereignisse, die unabhängig voneinander auftreten, in Abhängigkeit von Einflussvariablen in einem festen Zeitraum und räumlichen Gebiet modelliert werden (102).

Bei der Poisson-Regression wird angenommen, dass eine Variable einer Poisson-Verteilung folgt und der Logarithmus ihres erwarteten Wertes durch eine lineare Kombination unbekannter Parameter modelliert werden kann. Die Poisson-Regressionsanalyse ist insbesondere zur Analyse datumsbezogener diskreter

Ereignisse methodisch geeignet. Sie wurde daher zur Untersuchung der Signifikanz und unter Berücksichtigung des Regressionskoeffizienten zur Einordnung der quantitativen Ausprägung einer möglichen statistischen Verknüpfung zwischen Luftschadstoffbelastung, Wetterdaten und Herzinfarktinzidenzen durchgeführt. In das Regressionsmodell wurden Temperatur, Sonnenschein, Niederschlag und jeweils eine tagesgleiche und auf einen sowie gemittelt auf mehrere Vortage bezogene Schadstoffvariable sowie für die Luftschadstoffe und die Temperatur je ein Parameter zur Schwankungsamplitude der Werte integriert.

Als zweiseitiges Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Wetterdaten

Die Verteilung der Lufttemperaturvariablen erschien im Histogramm bimodal mit zwei (vermutlich jahreszeitlich zuzuordnenden) Maxima (beispielhaft Maximaltemperatur in Abb. 2). Die Verteilung war ansonsten symmetrisch mit geringer Schiefe. Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test waren die Variablen aber nicht sicher normalverteilt.

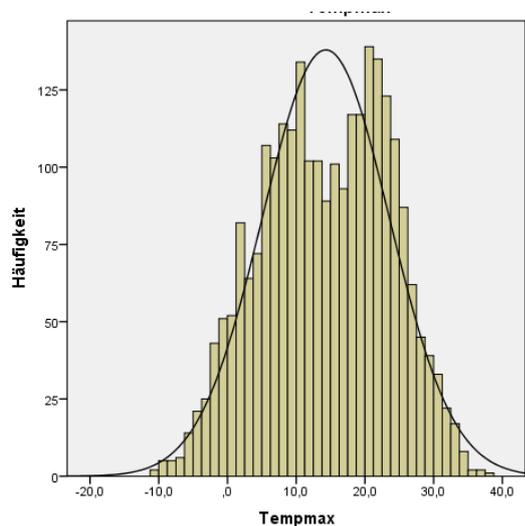


Abbildung 3: Histogramm der Messwerte für die Tagesmaximaltemperatur in Berlin vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2014 mit bimodaler visuell symmetrischer Verteilung.

Die mittlere Tagesmaximaltemperatur lag bei 14,6 (5,0; 10,7)°C, die mittlere Tagesminimaltemperatur lag bei 6,6 (1,5; 12,0)°C. Die maximale Amplitude der Tagestemperatur lag median bei 7,7 (5,0; 10,7)°C, die mediane Schwankung der maximalen Tagestemperatur zum Vortag lag bei 0,1 (-1,7; 2,0)°C, die mediane Schwankung der minimalen Tagestemperatur zum Vortag betrug -0,3 (-1,65; 1,5)°C.

Die gleitenden Dreitagesdurchschnittswerte von Tagesmaximal- und Minimaltemperatur unterschieden sich im Median nur gering von den Tageswerten. Die Sonnenscheindauer und die tägliche Niederschlagsmenge waren schief und sicher nicht normal verteilt. Die mediane Sonnenscheindauer lag bei 3,6 (0,2; 7,7) h/d, die mediane Niederschlagsmenge bei 0,0 (0,0; 1,35)l/m<sup>2</sup>. Im Durchschnitt gab es in Berlin in den Jahren 2008 bis 2014 1,59 l/m<sup>2</sup> Niederschlag. Damit lag die Niederschlagsmenge unter dem Bundesdurchschnitt in Deutschland im Jahr 2020 von 1,9 l/m<sup>2</sup> (103). Mit der Sonnenscheindauer lag Berlin gering über der durchschnittlichen Sonnenscheindauer in Deutschland (103). Die Verteilung von Sonnenscheinstunden und Niederschlag ist graphisch in Abb. 3 dargestellt. Die Werte der Temperatur- und Wettervariablen während des Studienzeitraumes und die Verteilung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

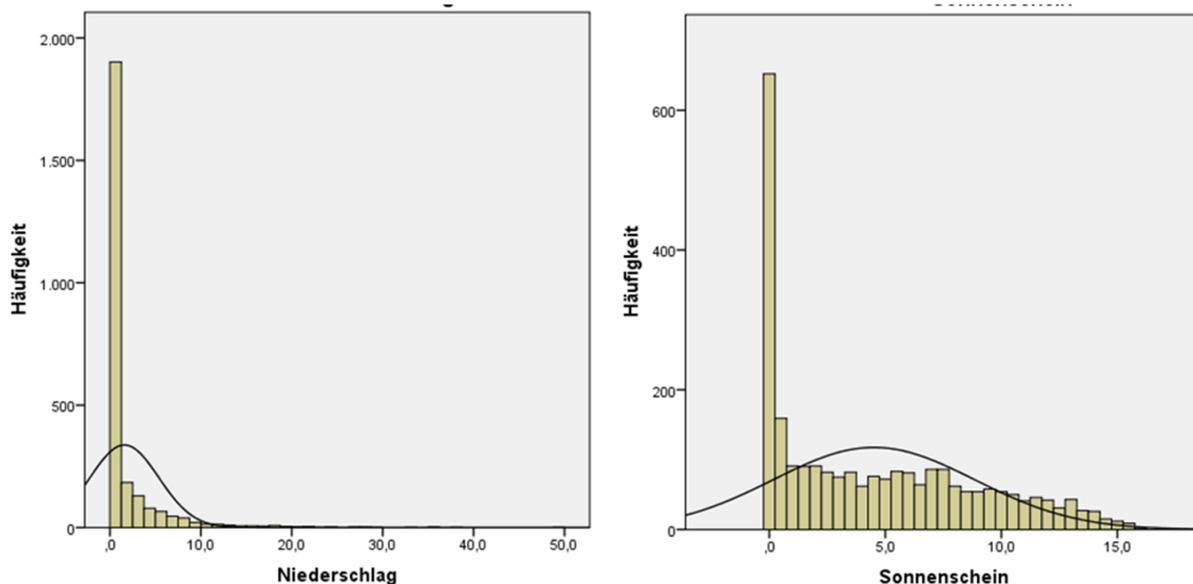


Abbildung 4: Verteilung der tagesbezogenen Niederschlagsmenge und der Sonnenscheinstunden in Berlin während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014

Tabelle 1: Deskriptive Statistik und Verteilung der Lufttemperatur- und Wettervariablen

		Tempmin	Tempmax	DiffTemp	Niederschlag	Sonnenschein	Tempschwmax	Tempschwmin	gl3dDTempmin	gl3dDTempmax
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		6,325	14,306	7,981	1,589	4,509	,006	,003	6,3252	14,3059
Median		6,600	14,600	7,700	,000	3,600	,100	-,300	6,5300	14,7700
Standardabweichung		7,0717	9,2431	3,8237	3,7784	4,3419	3,0680	2,4904	6,87758	9,02119
Varianz		50,009	85,435	14,621	14,277	18,852	9,413	6,202	47,301	81,382
Schiefe		-,388	-,128	,320	4,597	,642	-,405	,426	-,379	-,179
Standardfehler der Schiefe		,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
Spannweite		43,0	48,6	19,7	49,4	15,8	25,5	25,5	38,96	46,40
Minimum		-19,6	-10,9	,6	,0	,0	-14,8	-11,6	-17,13	-9,13
Maximum		23,4	37,7	20,3	49,4	15,8	10,7	13,9	21,83	37,27
Perzentile	25	1,500	7,300	5,000	,000	,200	-1,700	-1,650	1,7300	7,4000
	50	6,600	14,600	7,700	,000	3,600	,100	-,300	6,5300	14,7700
	75	12,000	21,700	10,700	1,350	7,700	2,000	1,500	11,9300	21,7150

Von 1999 – 2016 schwankten die Tagesmaximal- und Minimaltemperatur und Sonnenscheinstunden in typischer Weise zyklisch mit den Jahreszeiten. Die Niederschlagsmenge variiert ebenfalls stark, aber weniger systematisch. In Abbildung 4 ist der Temperaturlangzeitverlauf anhand der Maximaltemperatur dargestellt. Abbildung 5 stellt den Langzeitverlauf der Tagesminimaltemperatur dar. Abbildung 6 zeigt die Sonnenscheindauer und Abbildung 7 die Niederschlagsmenge, jeweils im Langzeitverlauf. Der waagrechte rote Balken bezeichnet in allen Diagrammen den Studienzeitraum.

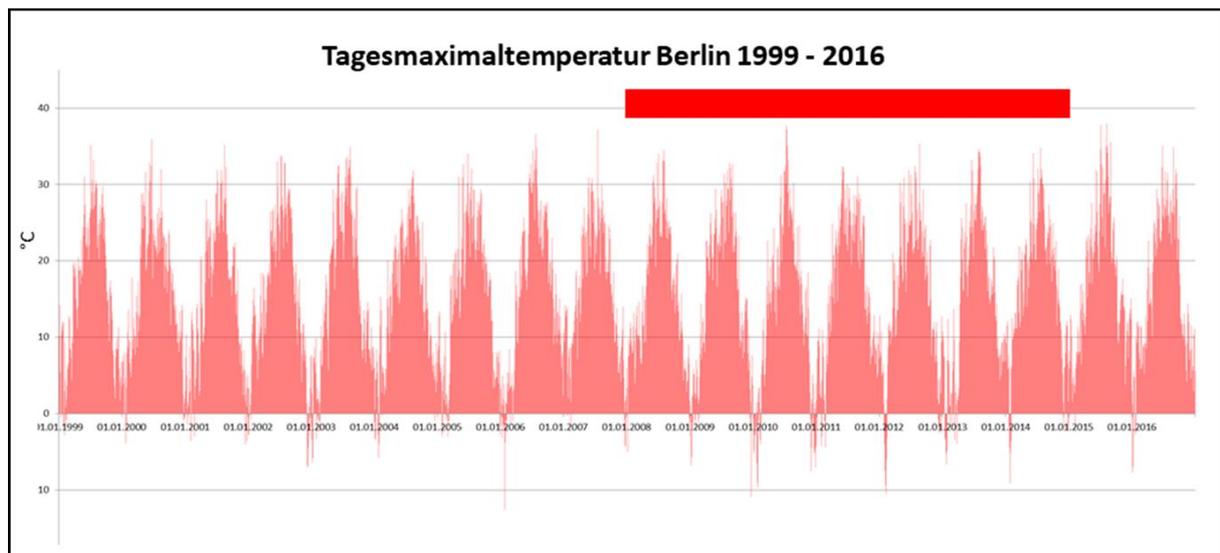


Abbildung 5: Tagesmaximaltemperatur in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum.

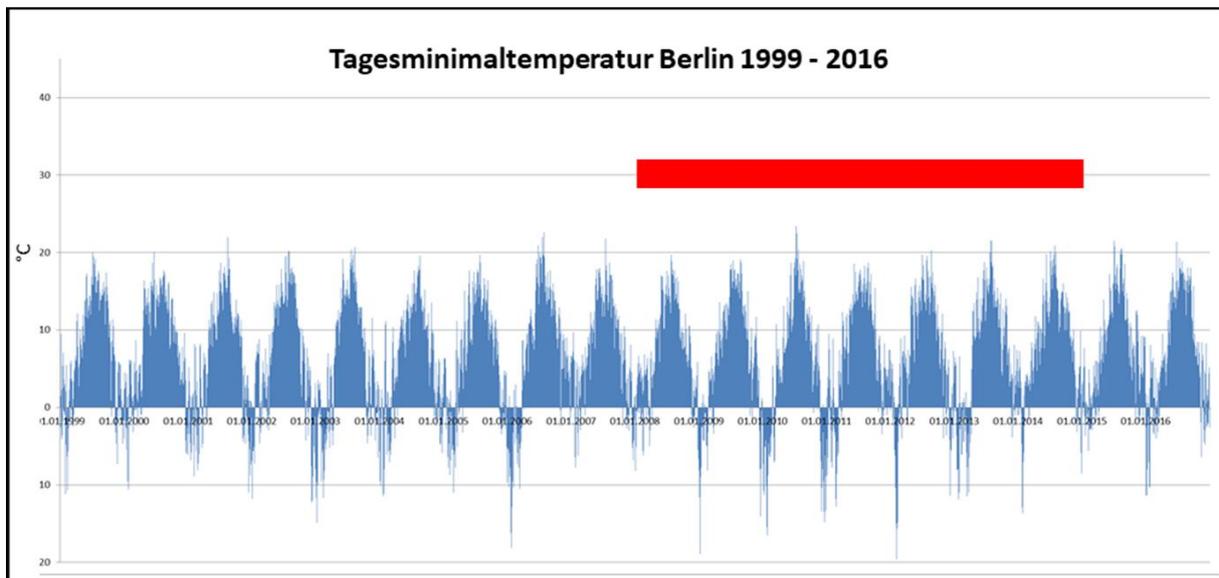


Abbildung 6: Tagesminimaltemperatur in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum

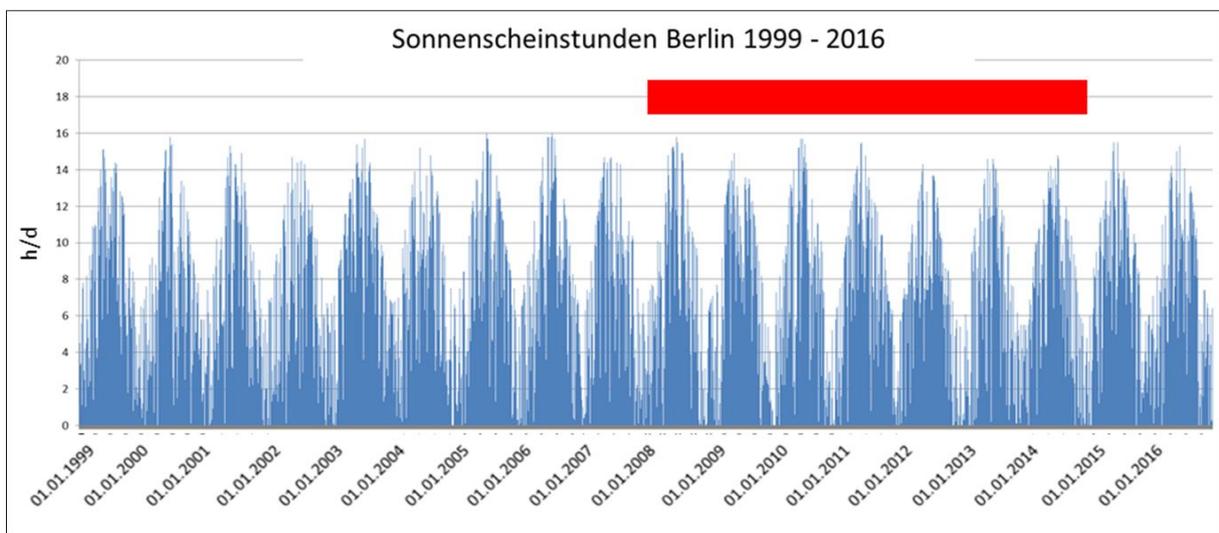


Abbildung 7: Tägliche Sonnenscheinstunden in Berlin mit jahreszeitlichen Schwankungen von 1999 bis 2016. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum

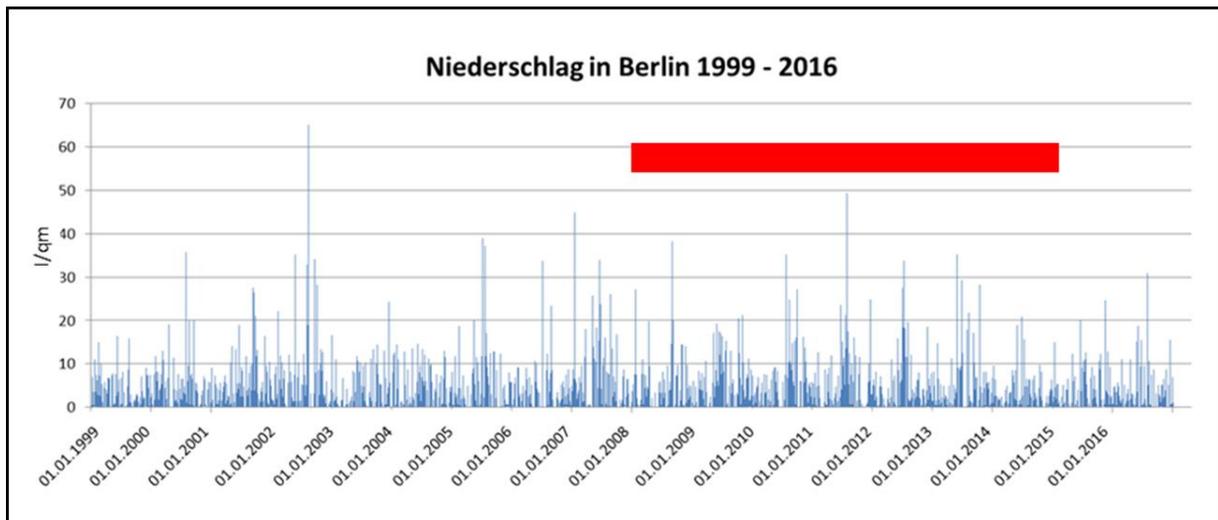


Abbildung 8: Tägliche Niederschlagsmenge in Berlin mit jahreszeitlichen und wetterbedingten Schwankungen von 1999 bis 2016. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum

Aufgrund der nicht normalen Verteilung wurde die Assoziation der Wettervariablen untereinander mittels nichtparametrischer bivariater Korrelation (Spearman) untersucht. Hierbei fanden sich erwartungsgemäß multiple signifikante Korrelationen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Nichtparametrische Korrelation (Spearman) der Temperatur- und Wettervariablen untereinander.

		Tempmin	Tempmax	DiffTemp	Niederschlag	Sonnenschein	Tempschwmax	Tempschwmin	gl3dTempmin	gl3dTempmax
Tempmin	Korrelationskoeffizient	1,000	,923**	,422**	,028	,409**	-,071**	-,138**	,966**	,935**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,156	,000	,000	,000	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Tempmax	Korrelationskoeffizient	,923**	1,000	,723**	-,103**	,648**	-,106**	,018	,913**	,970**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,000	,000	,369	,000	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
DiffTemp	Korrelationskoeffizient	,422**	,723**	1,000	-,296**	,823**	-,123**	,287**	,457**	,638**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Niederschlag	Korrelationskoeffizient	,028	-,103**	-,296**	1,000	-,416**	-,128**	-,044	,006	-,068**
	Sig. (2-seitig)	,156	,000	,000	.	,000	,000	,025	,781	,001
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Sonnenschein	Korrelationskoeffizient	,409**	,648**	,823**	-,416**	1,000	-,071**	,178**	,442**	,591**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Tempschwmax	Korrelationskoeffizient	-,071**	-,106**	-,123**	-,128**	-,071**	1,000	,334**	-,061**	-,085**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,002	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Tempschwmin	Korrelationskoeffizient	-,138**	,018	,287**	-,044	,178**	,334**	1,000	-,119**	-,041
	Sig. (2-seitig)	,000	,369	,000	,025	,000	,000	.	,000	,038
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
gl3dTempmin	Korrelationskoeffizient	,966**	,913**	,457**	,006	,442**	-,061**	-,119**	1,000	,952**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,781	,000	,002	,000	.	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
gl3dTempmax	Korrelationskoeffizient	,935**	,970**	,638**	-,068**	,591**	-,085**	-,041	,952**	1,000
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,038	,000	.
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557

## 4.2 Luftschadstoffdaten

Die über alle Berliner Messstationen gemittelten tagesgenauen Luftschadstoffkonzentrationen für NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> haben seit 1999 bis etwa 2007 visuell anhand der Balkendiagrammdarstellung abgenommen. Während des Studienzeitraumes ist der zyklische Konzentrationsverlauf insgesamt nach visueller Beurteilung konstant. Der Langzeitverlauf von NO<sub>x</sub> von 1999 bis 2016 ist aus Abb. 8 ersichtlich und der Verlauf der PM<sub>10</sub>-Konzentration geht aus Abbildung 9 hervor. Die PM<sub>10</sub>-Konzentrationen weisen jeweils diskrete Maxima meist zu den Jahreswechseln und länger Phasen höherer Konzentrationen überwiegend während der kalten Jahreszeit auf. Besondere „Ausreißerjahre“ bzgl. der PM<sub>10</sub>-Konzentration traten im Studienzeitraum nicht auf. Ein Feinstaubjahr mit anhaltenden Feinstaubepisoden und häufigen lokalen Feinstaubbelastungen >50ug/m<sup>3</sup> war das Jahr 2006 (104). Die Durchschnittswerte der Stickoxide nahmen bis 2006 deutlicher ab als in den Jahren von 2008 bis 2014.

Im Studienzeitraum lagen die Werte in der Innenstadt im Durchschnitt bei  $30,6 \text{ ug/m}^3$ . Das Maximum betrug  $219,6 \text{ ug/m}^3$ , das Minimum  $8,6 \text{ ug/m}^3$ . Am Stadtrand fanden sich median deutlich geringere Werte mit  $14,0 \text{ ug/m}^3$ . Der Minimalwert wurde mit  $3,2 \text{ ug/m}^3$  am Stadtrand gemessen, der Maximalwert mit  $131,4 \text{ ug/m}^3$ .

An den Hauptverkehrsstraßen wurden die höchsten mittleren Stickoxidkonzentrationen ermittelt mit im Durchschnitt  $122,74 \text{ ug/m}^3$  bei einem Median von  $116,2 \text{ ug/m}^3$ . Es zeigten sich Minimalwerte von  $28,5 \text{ ug/m}^3$  und Maximalwerte von  $417,67 \text{ ug/m}^3$ . Bei den Mittelwerten über alle Stationsgruppen zeigte sich der maximale Durchschnittswert am 20.1.2009.

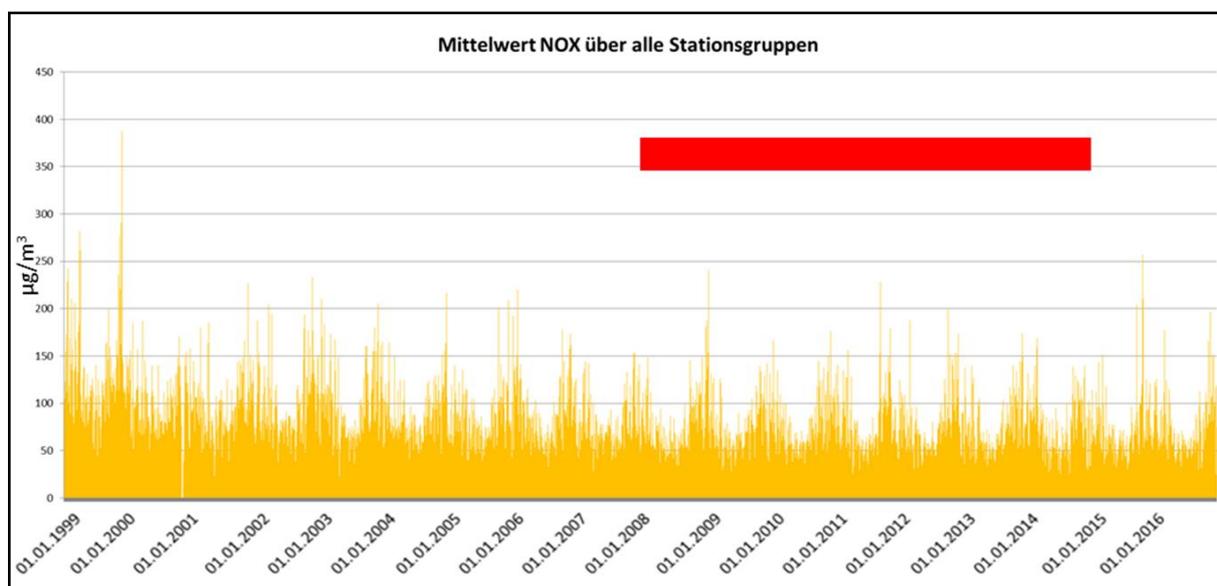


Abbildung 9: Zyklischer Langzeitverlauf der über alle Berliner Messstationen täglich gemittelten NO<sub>x</sub>-Konzentration von 1999 bis 2016. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum.

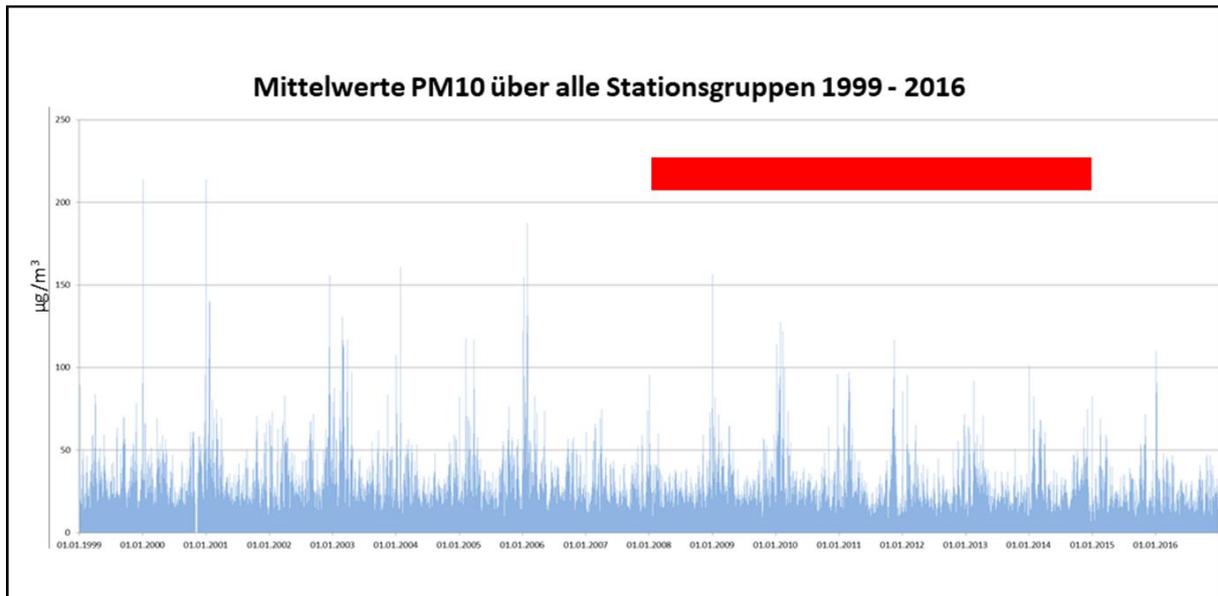


Abbildung 10: Zyklischer Langzeitverlauf der über alle Berliner Messstationen täglich gemittelten PM10-Konzentration von 1999 bis 2016 mit diskreten Maxima jeweils meist zum Jahreswechsel und überwiegend in der kalten Jahreszeit. Der waagrechte rote Balken bezeichnet den Studienzeitraum.

Die Verteilung der NO<sub>x</sub>-Konzentration erschien im Histogramm schief mit Verschiebung der maximalen Häufigkeiten nach links hin zu niedrigeren Luftkonzentrationen der Stickstoffoxide. Durch die Verteilung lag systematisch der Medianwert ( $53,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) deutlich unterhalb des arithmetischen Mittels ( $59,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Die Verteilung der tagesbezogenen PM10-Konzentration zeigte ein ähnliches Bild (Median:  $21,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Mittelwert:  $25,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Es lag auch nach dem Kolmogorov-Smirnow-Test für die tagesbezogene Konzentration beider Luftschadstoffe keine Normalverteilung vor. Beispielhaft ist die Verteilung des NO<sub>x</sub>-Mittelwertes über alle Stationsgruppen in Abbildung 10 dargestellt.

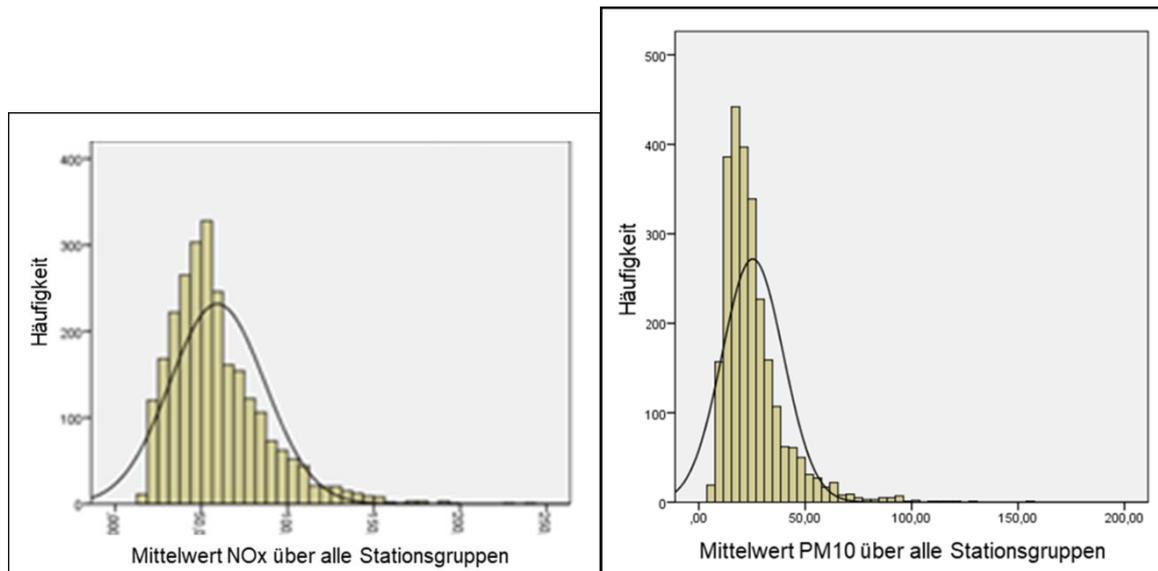


Abbildung 11: Tagesbezogene Häufigkeitsverteilung der NOx-Mittelwerte (links) und der PM10-Mittelwerte (rechts) über alle Stationsgruppen im Studienzeitraum 2008 bis 2014

Die deskriptive Statistik für alle nach Stationsgruppen und als Gesamtmittelwerte aggregierten NOx-Variablen ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Die deskriptive Statistik für alle nach Stationsgruppen aggregierten PM10-Variablen ist aus Tabelle 4 ersichtlich. Der Medianwert für NOx im Innenstadtbereich lag um den Faktor 2,19 über dem Medianwert in den gemittelten Stadtrandmessstellen. Der NOx-Medianwert an Hauptverkehrsstraßen lag um den Faktor 8,3 über dem medianen Stadtrandwert und um den Faktor 3,80 über dem medianen Innenstadtwert.

Der Medianwert für PM10 im Innenstadtbereich lag um den Faktor 1,23 über dem Medianwert in den gemittelten Stadtrandmessstellen. Der PM10-Medianwert an Hauptverkehrsstraßen lag um den Faktor 1,55 über dem medianen Stadtrandwert und um den Faktor 1,26 über dem medianen Innenstadtwert.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der nach Stationsgruppen und als Gesamtmittelwerte aggregierten auf die NOx-Luftkonzentration bezogenen Variablen im Studienzeitraum 2008 bis 2014.

		Innenstadt	PrevDIS	@3dDSIS	NOXschwIS	Stadtrand	PrevDSR	@3dDSR	NOXschwSR
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert	37,26105	37,25579	37,24442	-0,001173	17,83623	17,83271	17,82583	-0,000156
	Median	30,60000	30,60000	32,13333	,0000000	14,00000	14,00000	14,40000	,0000000
	Standardabweichung	22,89401	22,89373	18,61572	20,85234	12,44328	12,44377	10,32622	10,97320
	Varianz	524,135	524,123	346,545	434,820	154,835	154,848	106,631	120,411
	Schiefe	2,277	2,278	1,889	-,014	2,378	2,378	1,837	-,013
	Standardfehler der Schiefe	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
	Spannweite	211,0000	211,0000	177,3333	246,0000	128,2000	128,2000	79,93333	164,6000
	Minimum	8,600000	8,600000	11,00000	-117,800	3,200000	3,200000	4,000000	-81,4000
	Maximum	219,6000	219,6000	188,3333	128,2000	131,4000	131,4000	83,93333	83,20000
Perzentile	25	22,60000	22,60000	24,46667	-8,40000	9,800000	9,800000	10,80000	-4,20000
	50	30,60000	30,60000	32,13333	,0000000	14,00000	14,00000	14,40000	,0000000
	75	45,00000	44,90000	45,00000	8,600000	21,60000	21,60000	22,13333	4,400000

		Hauptverkehrsstraßen	PrevDHV	@3dDHV	NOXschwHV	Mittelwert Stationsgruppen	PrevDMW SG	@3dDM WSG	NOXschw gesamt
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert	122,7445	122,7304	122,6921	-,004465	59,28058	59,27298	59,25413	-,001932
	Median	116,2000	116,1667	116,9333	-3,16667	53,75556	53,75000	54,47778	-,933333
	Standardabweichung	50,28446	50,28678	38,83029	50,35476	27,52026	27,52107	21,90015	26,13191
	Varianz	2528,527	2528,760	1507,791	2535,602	757,365	757,409	479,617	682,877
	Schiefe	,894	,895	,850	,221	1,382	1,382	1,218	,114
	Standardfehler der Schiefe	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
	Spannweite	389,1667	389,1667	308,8889	405,3333	226,0778	226,0778	171,0296	240,6111
	Minimum	28,50000	28,50000	41,55556	-190,333	14,63333	14,63333	20,25185	-113,822
	Maximum	417,6667	417,6667	350,4444	215,0000	240,7111	240,7111	191,2815	126,7889
Perzentile	25	86,16667	86,16667	94,33333	-30,6667	40,46667	40,46667	43,64259	-14,1389
	50	116,2000	116,1667	116,9333	-3,16667	53,75556	53,75000	54,47778	-,933333
	75	151,6667	151,6667	145,1389	28,80000	72,52222	72,52222	70,34444	13,86667

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der nach Stationsgruppen und als Gesamtmittelwerte aggregierten auf die PM10-Luftkonzentration bezogenen Variablen im Studienzeitraum 2008 bis 2014.

		PMinnen stadt	PrevDPMI S	@3dDPM IS	PMinnen stadtsch w	PM10SR	PrevDPM SR	@3dDPM SR	PM10SR schw
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		24,8694	24,8703	24,87092	-,0005	20,8116	20,8131	20,81289	,0011
Median		21,3300	21,3300	21,66667	,6700	17,3300	17,3300	17,75000	,3300
Standardabweichung		14,60218	14,60255	12,64046	11,18103	13,06329	13,06319	11,46935	9,46575
Varianz		213,224	213,234	159,781	125,015	170,650	170,647	131,546	89,600
Schiefe		2,302	2,301	2,011	-1,027	2,436	2,435	2,227	-,974
Standardfehler der Schiefe		,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
Spannweite		122,33	122,33	102,7800	175,34	113,33	113,33	95,86000	160,75
Minimum		4,67	4,67	5,110000	-89,67	3,67	3,67	5,223333	-86,75
Maximum		127,00	127,00	107,8900	85,67	117,00	117,00	101,0833	74,00
Perzentile	25	15,3300	15,3300	16,55667	-4,3300	12,6700	12,6700	13,58333	-3,6700
	50	21,3300	21,3300	21,66667	,6700	17,3300	17,3300	17,75000	,3300
	75	29,3300	29,3300	28,89000	5,3300	24,3300	24,3300	24,00000	4,3300

		PM10HV STR	PrevDPM HV	@3dDPM HV	PM10HVs trSCHW	PM10GE S	PrevDPM ges	@3dDPM ges	PM10ges chw
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		30,3298	30,3315	30,33090	-,0160	25,3368	25,3382	25,33815	-,0050
Median		26,8000	26,8000	27,13333	,6000	21,8900	21,8900	22,30000	,6200
Standardabweichung		16,28995	16,29258	13,81672	13,29091	14,42466	14,42565	12,49691	10,99939
Varianz		265,362	265,448	190,902	176,648	208,071	208,099	156,173	120,987
Schiefe		2,855	2,854	2,068	-2,086	2,410	2,409	2,068	-1,274
Standardfehler der Schiefe		,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
Spannweite		235,60	235,60	140,5167	316,70	151,36	151,36	103,7933	201,53
Minimum		5,20	5,20	8,666667	-199,40	5,18	5,18	6,333333	-119,91
Maximum		240,80	240,80	149,1833	117,30	156,54	156,54	110,1267	81,62
Perzentile	25	19,8000	19,8000	21,34167	-5,2000	16,0650	16,0650	17,24667	-4,2900
	50	26,8000	26,8000	27,13333	,6000	21,8900	21,8900	22,30000	,6200
	75	36,0000	36,0000	35,26667	6,0000	29,8350	29,8350	29,29833	5,1250

An 462/2557 Tagen (18,1%) fand sich während des Studienzeitraumes über alle Stationsgruppen eine NO<sub>x</sub>-Konzentration oberhalb des dritten Quartils (72,5µg/m<sup>3</sup>), so dass diese Tage als Hochbelastungstage für NO<sub>x</sub> bewertet wurden. An 516/2557 Tagen (20,2%) fand sich über alle Stationsgruppen eine über drei Tage gemittelte PM10-Konzentration oberhalb des dritten Quartils (29,3µg/m<sup>3</sup>), so dass diese Tage als Hochbelastungstage für anhaltende PM10-Belastung bewertet wurden. Die Anzahl von und der Anteil an nach Luftschadstoffparametern als

Hochbelastungstage eingestuften Tage während des Studienzeitraumes ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Anzahl und Anteil der als Hochbelastungstage (Wert oberhalb des dritten Quartils) eingestuft Tage während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl Hochbelastungstage (n)</b>	<b>Anteil Hochbelastungstage (%)</b>
Ishigh_upperQ	577	22,6
PrevIshigh_upperQ	577	22,6
g3dDIshigh_upperQ	562	22,0
SRhigh_upperQ	563	22,0
PrevSRhigh_upperQ	563	22,0
g3dDhigh_upperQ	565	22,1
HVNOxhigh_upperQ	407	15,9
PrevHVNOxhigh_upperQ	407	15,9
g3dDHVNOxhigh_upperQ	377	14,7
MWSGNOx_highupperQ	462	18,1
PrevMWSGNOx_highupperQ	462	18,1
g3dDvMWSGNOx_highupperQ	450	17,6
PMIshigh_upperQ	569	22,3
PrevPMIshigh_upperQ	570	22,3
g3dDPMIshigh_upperQ	547	21,4
PM10SRhigh_upperQ	586	22,9
PrevPM10SRhigh_upperQ	586	22,9
g3dDPM10SRhigh_upperQ	579	22,6
PM10HVhigh_upperQ	490	19,2
PrevPM10HVhigh_upperQ	490	19,2
g3dDPM10HVhigh_upperQ	485	19,0
PM10geshigh_upperQ	531	20,8
PrevPM10geshigh_upperQ	531	20,8
g3dDPM10geshigh_upperQ	516	20,2

Aufgrund der nicht normalen Verteilung wurde die Assoziation der über alle Stationsgruppen aggregierten Luftschadstoffvariablen untereinander und mit den Wetterdaten mittels nichtparametrischer bivariater Korrelation (Spearman) untersucht. Hierbei fanden sich multiple signifikante überwiegend schwache Korrelationen. Die Tagestemperatur war schwach, aber hoch signifikant invers mit der Belastung sowohl von PM10 (Rho  $-0,102$ ,  $p < 0,001$ ) als auch von NOx (Rho  $-0,253$ ,  $p < 0,001$ ) korreliert (s. Tabelle 6). Die Niederschlagsmenge korrelierte schwach invers mit der PM10-Tageskonzentration (Rho  $-0,249$ ,  $p < 0,001$ ) und sehr schwach mit der NOx-Konzentration (Rho  $-0,066$ ;  $p = 0,001$ ). Dagegen war die Sonnenscheindauer schwach negativ mit der NOx-Konzentration (Rho  $-0,120$ ,  $p < 0,01$ ) aber sehr schwach positiv mit der PM10-Konzentration (Rho  $0,056$ ,  $p = 0,005$ ) korreliert. Die NOx- und PM10-Tageskonzentrationen korrelierten etwas deutlicher positiv miteinander (Rho  $0,448$ ,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 6: Nichtparametrische bivariate Korrelationen von Variablen der NOx-Belastung, der PM10-Belastung und der Wetterdaten Tagesmaximaltemperatur, Niederschlag und Sonnenscheindauer.

		Mittelwert Stationsgruppen	PrevDMWSG	@3dDMWSG	PM10GES	PrevDPMges	@3dDPMges	Tempmax	Niederschlag	Sonnenschein
Spearman-Rho	MittelwertStationsgruppen	1,000	,529	,387	,448	,212	,126	-,253	-,066	-,120
	2-seitige Signifikanz	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
PrevDMWSG	Spearman-Rho	,529	1,000	,731	,362	,448	,276	-,240	,006	-,176
	2-seitige Signifikanz	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,770	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
@3dDMWSG	Spearman-Rho	,387	,731	1,000	,272	,421	,447	-,353	,049	-,274
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,013	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
PM10GES	Spearman-Rho	,448	,362	,272	1,000	,690	,531	-,102	-,249	,056
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,005
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
PrevDPMges	Spearman-Rho	,212	,448	,421	,690	1,000	,797	-,128	-,098	-,050
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,011
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
@3dDPMges	Spearman-Rho	,126	,276	,447	,531	,797	1,000	-,196	-,074	-,099
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Tempmax	Spearman-Rho	-,253	-,240	-,353	-,102	-,128	-,196	1,000	-,103	,648
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Niederschlag	Spearman-Rho	-,066	,006	,049	-,249	-,098	-,074	-,103	1,000	-,416
	2-seitige Signifikanz	,001	,770	,013	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
Sonnenschein	Spearman-Rho	-,120	-,176	-,274	,056	-,050	-,099	,648	-,416	1,000
	2-seitige Signifikanz	,000	,000	,000	,005	,011	,000	,000	,000	.
	N	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557

### 4.3 Inzidenzen akuter Myokardinfarkte

Insgesamt wurden an den untersuchten 2557 Tagen (vom 1.1.2008 bis 31.12.2014) 19178 Myokardinfarkte mit einem Schmerzbeginn <24h in das BHIR eingeschlossen. Bei 17873 Myokardinfarkten war der Zeitpunkt des Schmerzbeginns („Miincidence“) spezifisch angegeben. Die tagesbezogene Häufigkeit akuter Myokardinfarkte (insgesamt und gekoppelt an die Charakteristika STEMI, NSTEMI, Geschlecht, Risikofaktoren, Alter und Patientenwohnort) mit einem Symptombeginn <24h vor Krankenhausaufnahme war diskret schief verteilt mit leicht in die Richtung niedriger Inzidenzen verschobenen Maxima, wobei allerdings Mittelwerte und Medianwerte teilweise nah zusammenlagen. Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte eine Normalverteilung nicht angenommen werden. Die mediane Gesamtinzidenz lag bei 7,00, der Mittelwert betrug 6,99. In Abbildung 11 ist beispielhaft die Verteilung der Gesamtinzidenz akuter Myokardinfarkte nach der Studiendefinition während des Studienzeitraums dargestellt. Tabelle 7 zeigt die deskriptive Statistik der gesamten und der verknüpften Myokardinfarktinzidenzen.

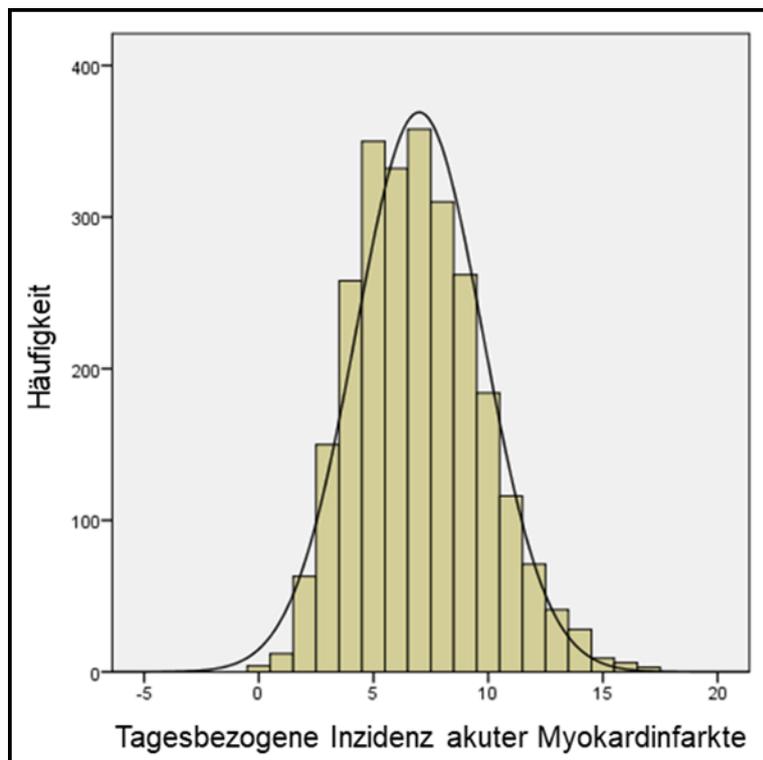


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der tagesbezogenen Inzidenz akuter Myokardinfarkte mit Symptombeginn < 24h vor Krankenhausaufnahme im Studienzeitraum 2008 bis 2014.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik tagesbezogener Inzidenzen akuter Myokardinfarkte mit Symptombeginn <24h vor Krankenhausaufnahme im Studienzeitraum 2008 bis 2014 als Gesamtinzidenz und als verknüpfte Inzidenzen (STEMI, NSTEMI, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Diabetes, zugeordneter Wohnbezirk)

		MIincidence	Incidence STEMI	Incidence NSTEMI	IncidenceMI _smoker	IncidenceMI _nonsmoker	Incidence_ MI_males	Incidence_ MI_females
N	Gültig	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert	6,99	3,2601	3,6711	2,6124	3,7247	4,8005	2,1607
	Median	7,00	3,0000	3,0000	2,0000	4,0000	5,0000	2,0000
	Standardabweichung	2,763	1,84281	1,99789	1,61818	1,99826	2,28421	1,47951
	Varianz	7,634	3,396	3,992	2,619	3,993	5,218	2,189
	Schiefe	,427	,572	,630	,619	,596	,563	,643
	Standardfehler der Schiefe	,048	,048	,048	,048	,048	,048	,048
	Spannweite	17	11,00	12,00	9,00	12,00	15,00	8,00
	Minimum	0	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	17	11,00	12,00	9,00	12,00	15,00	8,00
Perzentile	25	5,00	2,0000	2,0000	1,0000	2,0000	3,0000	1,0000
	50	7,00	3,0000	3,0000	2,0000	4,0000	5,0000	2,0000
	75	9,00	4,0000	5,0000	4,0000	5,0000	6,0000	3,0000

		Incidence_ MI_age_ overmed	Incidence_ MI_age_ m edorless	IncidenceMI_ Innenstadt	IncidenceMI_ Außenbezirke	Incidence_ MI _Diabetiker	Incidence_ MI_ Nichtdiabetiker
N	Gültig	2555	2557	2557	2557	2557	2557
	Fehlend	2	0	0	0	0	0
	Mittelwert	3,3018	3,6648	2,8854	3,5549	2,0880	4,7227
	Median	3,0000	3,0000	3,0000	3,0000	2,0000	5,0000
	Standardabweichung	1,87243	1,98328	1,67596	1,94300	1,50185	2,27496
	Varianz	3,506	3,933	2,809	3,775	2,256	5,175
	Schiefe	,609	,532	,587	,590	,824	,572
	Standardfehler der Schiefe	,048	,048	,048	,048	,048	,048
	Spannweite	12,00	12,00	11,00	13,00	11,00	14,00
	Minimum	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	12,00	12,00	11,00	13,00	11,00	14,00
Perzentile	25	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000	1,0000	3,0000
	50	3,0000	3,0000	3,0000	3,0000	2,0000	5,0000
	75	4,0000	5,0000	4,0000	5,0000	3,0000	6,0000

#### 4.4 Assoziation von Myokardinfarktinzidenz, Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen

Zu ersten Sichtung möglicher Zusammenhänge wurden nichtparametrische bivariate Korrelationen zwischen Parametern der Luftschadstoffkonzentrationen, Wetterdaten und der gesamten sowie verschiedenen mit Patientencharakteristika verknüpften Myokardinfarktinzidenzen evaluiert. Hochbelastungstage wurden bezüglich der Infarktinzidenzen mit dem Mann-Whitney-U-Test mit weniger stark belasteten Tagen

verglichen. Angesichts der Interkorrelation von Wetter- und Luftschadstoffvariablen wurden diese anschließend in eine Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen Myokardinfarktinzidenz integriert. Die Assoziation von tagesbezogenen Myokardinfarktinzidenzen, Wetterdaten und Luftschadstoffkonzentrationen wurde anschließend mittels Poisson-Regression untersucht.

#### **4.4.1 Bivariate Korrelationen von Myokardinfarktinzidenz, Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen**

Aufgrund der zu vermutenden nicht normalen Verteilung wurden nichtparametrische bivariate Korrelationen gerechnet (Spearman-Korrelation). Die tagesgleiche NO<sub>x</sub>-Luftkonzentration war mit einer Ausnahme durchweg schwach positiv und signifikant (überwiegend hoch signifikant) mit den tagesbezogenen Inzidenzen von Myokardinfarkten korreliert.

Die Ausnahme bildete die Inzidenz von Myokardinfarkten bei Rauchern. Vortageswerte oder kumulierte Belastungstage mit NO<sub>x</sub> sowie die NO<sub>x</sub>-Schwankung zum Vortag korrelierten nicht mit Herzinfarktinzidenzen. Die tagesgleiche PM<sub>10</sub>-Konzentration korrelierte schwach, aber signifikant positiv mit der Gesamt-Infarktinzidenz und der Inzidenz von STEMIs. Die Korrelation war etwas stärker ausgeprägt für den Dreitagesdurchschnittswert an PM<sub>10</sub>. Bei Rauchern waren PM<sub>10</sub>-Parameter nicht mit der Herzinfarktinzidenz korreliert. Der PM<sub>10</sub>-Dreitagesdurchschnitt korrelierte schwach positiv mit der Infarktinzidenz bei Diabetikern und bei männlichen Patienten sowie bei Jüngeren. Die Tagesmaximaltemperatur war für alle Subgruppen signifikant negativ mit der Infarktinzidenz assoziiert, auch für Raucher mit Myokardinfarkt. Die Sonnenscheindauer war ebenfalls schwach invers mit Myokardinfarktinzidenzen korreliert, dies galt aber nicht für STEMIs. Die Niederschlagsmenge war an keiner Stelle mit Myokardinfarktinzidenzen korreliert. Auf der Basis diese Korrelationen wurden der Tagesmittelwert NO<sub>x</sub> über alle Stationsgruppen, der gleitende Dreitagesmittelwert für die PM<sub>10</sub>-Konzentration, die Tagesmaximaltemperatur und die Sonnenscheindauer für weitere Analysen präferiert. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 8 ersichtlich. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nicht alle auf einzelne Messstationsgruppen bezogenen Messparameter in die Darstellung mit aufgenommen.

Tabelle 8: Bivariate nichtparametrische (Spearman) Korrelationen von Myokardinfarktinzidenzen (teils mit Patientencharakteristika verknüpft), Luftschadstoffbelastung und Wettervariablen. Signifikante Korrelationen sind grün markiert.

			MIinciden ce	Incidence STEMI	Incidence NSTEMI	Incidence MI_smoker	Incidence MI_nons moker	Incidence MI_male s	Incidence MI_fema les	Incidence MI_age_ overmed	Incidence _MI_age_ medories s	Incidence _MI_Diab etiker	Incidence _MI_Nicht diabetiker
Spearman-Rho	MittelwertStationsgruppen	Rho	,108	,065	,090	,029	,090	,097	,045	,085	,079	,041	,098
	2-seitige Signifikanz		,000	,001	,000	,150	,000	,000	,022	,000	,000	,039	,000
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
PrevDMWSG		Rho	,003	-,010	,005	-,040	,020	-,002	,003	-,008	,015	,001	,000
	2-seitige Signifikanz		,889	,615	,810	,041	,324	,904	,877	,692	,452	,957	,986
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
@3dDMWSG		Rho	,016	-,007	,020	-,030	,021	-,001	,030	-,005	,028	,007	,008
	2-seitige Signifikanz		,425	,738	,301	,135	,282	,962	,123	,798	,162	,726	,698
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
NOXschwgesamt		Rho	-,014	-,015	,007	,011	-,013	-,011	-,004	-,015	-,016	-,001	-,021
	2-seitige Signifikanz		,485	,447	,712	,566	,503	,571	,839	,454	,411	,968	,289
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
PM10GES		Rho	,041	,044	,006	,004	,024	,037	,015	,011	,046	,033	,025
	2-seitige Signifikanz		,038	,026	,749	,840	,216	,064	,447	,583	,019	,091	,201
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
PrevDPMges		Rho	,017	,001	,005	-,011	,009	,008	,011	-,005	,018	,017	,005
	2-seitige Signifikanz		,399	,967	,794	,577	,667	,698	,562	,818	,373	,385	,793
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
@3dDPMges		Rho	,056	,043	,023	,013	,034	,044	,032	,017	,051	,053	,029
	2-seitige Signifikanz		,005	,030	,250	,510	,085	,025	,105	,388	,011	,008	,143
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
PM10geschw		Rho	-,010	-,013	,006	-,005	-,007	-,006	-,004	,012	-,038	,015	-,031
	2-seitige Signifikanz		,604	,512	,771	,804	,734	,780	,849	,554	,053	,439	,115
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
Tempmax		Rho	-,141	-,072	-,130	-,061	-,104	-,109	-,092	-,129	-,072	-,106	-,089
	2-seitige Signifikanz		,000	,000	,000	,002	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
Niederschlag		Rho	,005	-,015	,025	,000	-,001	-,010	,013	,014	-,005	,001	-,001
	2-seitige Signifikanz		,799	,457	,199	,994	,962	,615	,496	,493	,814	,956	,976
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557
Sonnenschein		Rho	-,066	-,018	-,072	-,040	-,040	-,046	-,046	-,079	-,020	-,047	-,044
	2-seitige Signifikanz		,001	,365	,000	,045	,041	,020	,019	,000	,322	,018	,025
	N		2557	2557	2557	2557	2557	2557	2557	2555	2557	2557	2557

#### 4.4.2 Herzinfarktinzidenzen an hoch schadstoffbelasteten Tagen versus weniger luftschadstoffbelasteten Tagen

Die Herzinfarktinzidenzen (insgesamt und verknüpft mit Patientencharakteristika) wurden mittels nichtparametrischer Testung (Mann-Whitney-U-Test) in ihrer Höhe an hoch luftschadstoffbelasteten Tagen mit weniger schadstoffbelasteten Tagen verglichen. Hoch tagesgleich mit NOx belastete Tage und die hohe Belastung mit PM10 über 3 Tage waren insbesondere mit erhöhten Myokardinfarktinzidenzen assoziiert (Ausnahme: Die NSTEMI-Inzidenz war bei hoher NOx-Belastung nicht signifikant erhöht). Bei Rauchern ergab sich an keiner Stelle ein signifikanter Unterschied entlang besonders hoher Luftschadstoffbelastung. Für weibliche Patienten ergab sich ein Trend, aber keine Signifikanz. Hier war die Studie womöglich angesichts niedriger Fallzahlen nicht ausreichend mit statistischer Power versehen. Herzinfarkte bei Diabetikern waren mit hohen über 3 Tage andauernden

PM10-Konzentrationen, nicht aber mit erhöhten NOx-Werten assoziiert. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 9 ersichtlich. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden auch hier nicht alle auf einzelne Messstationsgruppen bezogenen Messparameter in die Darstellung mit aufgenommen.

Tabelle 9: Nichtparametrischer Vergleich (Mann-Whitney-U-Test) der gemittelten Myokardinfarktinzidenzen (insgesamt und verknüpft mit Patientencharakteristika) an hoch mit Luftschadstoffen belasteten Tagen versus weniger schadstoffbelasteten Tagen (jeweils über alle Messstationsgruppen). Signifikante Assoziationen sind farblich grün hervorgehoben.

Parameter		Alle Infarkte (n/d)	STEMI (n/d)	NSTEMI (n/d)	Raucher (n/d)	Nichtraucher (n/d)
Hochbelastungstag NOx	1 0	7,34 6,92	3,49 3,21	3,79 3,64	2,72 2,59	3,87 3,69
<i>p-Wert</i>		0,002	0,002	0,154	0,139	0,074
Hoch NOx-belasteter Vortag	1 0	7,17 6,95	3,36 3,24	3,74 3,66	2,60 2,61	3,86 3,70
<i>p-Wert</i>		0,132	0,285	0,634	0,930	0,190
Hohe NOx-Belastung über 3d	1 0	7,16 6,96	3,31 3,25	3,78 3,65	2,65 2,60	3,78 3,71
<i>p-Wert</i>		0,164	0,780	0,337	0,572	0,495
Hochbelastungstag PM10	1 0	7,34 6,90	3,46 3,21	3,82 3,63	2,70 2,59	3,88 3,68
<i>p-Wert</i>		<0,001	0,008	0,044	0,092	0,027
Hoch PM10-belasteter Vortag	1 0	7,28 6,92	3,37 3,23	3,84 3,63	2,62 2,61	3,91 3,68
<i>p-Wert</i>		0,002	0,141	0,044	0,486	0,016
Hohe PM10-Belastung über 3d	1 0	7,46 6,88	3,51 3,20	3,90 3,61	2,67 2,60	4,02 3,65
<i>p-Wert</i>		<0,001	0,002	0,011	0,263	<0,001

Parameter		Frauen (n/d)	Männer (n/d)	>68J (n/d)	≤68J (n/d)	Diabetes (n/d)	Kein Diabetes (n/d)
Hochbelastungstag NOx	1	2,24	5,06	3,51	3,81	2,15	4,98
	0	2,14	4,74	3,26	3,63	2,07	4,67
<i>p-Wert</i>		0,185	0,004	0,004	0,036	0,313	0,005
Hoch NOx-belasteter Vortag	1	2,27	4,85	3,36	3,78	2,14	4,83
	0	2,14	4,79	3,29	3,64	2,08	4,70
<i>p-Wert</i>		0,099	0,422	0,629	0,117	0,345	0,367
Hohe NOx-Belastung über 3d	1	2,27	4,85	3,25	3,88	2,14	4,81
	0	2,14	4,79	3,31	3,62	2,08	4,70
<i>p-Wert</i>		0,069	0,631	0,503	0,014	0,282	0,604
Hochbelastungstag PM10	1	2,25	5,06	3,47	3,85	2,21	4,94
	0	2,14	4,73	3,26	3,62	2,06	4,67
<i>p-Wert</i>		0,074	0,001	0,005	0,014	0,017	0,007
Hoch PM10- belasteter Vortag	1	2,22	5,03	3,44	3,80	2,23	4,84
	0	2,15	4,74	3,26	3,63	2,05	4,69
<i>p-Wert</i>		0,191	0,009	0,038	0,046	0,014	0,116
Hohe PM10- Belastung über 3d	1	2,26	5,12	3,55	3,87	2,29	4,96
	0	2,13	4,71	3,24	3,61	2,04	4,66
<i>p-Wert</i>		0,057	<0,001	0,003	0,014	0,001	0,010

#### 4.4.3 Poisson-Regression

##### 4.4.3.1 Poisson-Regression der Gesamt-Myokardinfarktinzidenz auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen) als Hauptanalyse der Studie

Für diese Poisson-Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen Gesamtinzidenz der Myokardinfarkte („Miincidence“) wurden für die Luftbelastung mit NOx der tagesgleiche Mittelwert („MWStationsgruppen“), der Vortagesmittelwert („PrevDMWSG“), die über 3 Tage gemittelte NOx-Konzentration („@3dDMWSG“) und Änderung der NOx-Konzentration zum Vortag („NOxschwgesamt“) als Prädiktoren verwendet. Für die PM10-Luftbelastung gingen als Prädiktoren analog der tagesgleiche Mittelwert („PM10GES“), der Mittelwert des Vortages („PrevDPMges“), die über 3 Tage gemittelte PM10-Konzentration („@3dDPMges“) und die Schwankung der PM10-Konzentration zum Vortag („PM10geschw“) ein. Als Wettervariablen wurden die Tagesmaximaltemperatur („Tempmax“), die Amplitude der Tagestemperatur („DiffTemp“), die Schwankung der Tagesmaximaltemperatur

zum Vortag („Tempschwmax“), die Sonnenscheindauer („Sonnenschein“) und die Tagesniederschlagsmenge „(Niederschlag“) als Prädiktoren berücksichtigt. Der Omnibus-Test verwies auf einen signifikanten Erkenntnisgewinn durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zum Modell mit nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,994, 95%Konfidenzintervall 0,991 – 0,996,  $p < 0,001$ ), eine hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NOx (Regressionskoeffizient 1,001, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,002,  $p < 0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,004, 95%Konfidenzintervall 1,002 – 1,006,  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse sind so interpretierbar, dass auf der Basis der vorliegenden Daten mit einer Zunahme der Tagesmaximaltemperatur um 10°C die Herzinfarktinzidenz um 6% sinkt, dass mit einer Zunahme der NOx-Konzentration um 10µg/m<sup>3</sup> die Herzinfarktinzidenz um 1% steigt und mit einer Zunahme der Dreitagesdurchschnittswerte für PM10 um 10µg/m<sup>3</sup> die Herzinfarktinzidenz um 4% steigt. Unter Berücksichtigung der Spannweite der NOx-Werte (226µg/m<sup>3</sup>) und der Spannweite der Dreitagesdurchschnittswerte für PM10-Werte (104µg/m<sup>3</sup>) ergibt sich eine theoretisch maximal mögliche Änderung der Infarktinzidenz mit den NOx-Tageskonzentrationen von 22,6% und mit den PM10-Dreitageswerten von 41,6%. Bezogen auf den Interquartilsabstand (NOx: 32µg/m<sup>3</sup> PM10: 12µg/m<sup>3</sup>) ergibt sich für NOx eine assoziierte Änderung der Infarktinzidenz um 3,2% und für den Dreitagesdurchschnittswert von PM10 eine assoziierte Änderung der Infarktinzidenz um 4,8%. Für alle anderen Parameter ergab sich keine signifikante Assoziation. Die Resultate der Poisson-Regressionanalyse gehen auch aus Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10: Poisson-Regression der Gesamtinzidenz von Myokardinfarkten im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2760,698	2543	1,086	93,805	13	,000
Scaled Deviance	2760,698	2543				
Pearson Chi-Square	2701,034	2543	1,062			
Scaled Pearson Chi-Square	2701,034	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-6137,291					
Akaike's Information Criterion (AIC)	12302,582					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	12302,747					
Bayesian Information Criterion (BIC)	12384,434					
Consistent AIC (CAIC)	12398,434					

Dependent Variable: Miincidence  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,972	,0376	1,898	2,045	2751,767	1	,000	7,182	6,672	7,731
Tempmax	-.006	,0013	-.009	-.004	23,625	1	,000	,994	,991	,996
Niederschlag	,001	,0022	-.004	,005	,073	1	,787	1,001	,996	1,005
Sonnenschein	-.001	,0032	-.007	,006	,029	1	,864	,999	,993	1,006
DiffTemp	,004	,0040	-.004	,012	,997	1	,318	1,004	,996	1,012
Tempschwmax	,000	,0026	-.005	,005	,028	1	,868	1,000	,995	1,005
MittelwertStationsgruppen	,001	,0004	-.001	,002	14,733	1	,000	1,001	1,001	1,002
PrevDMWVG	-.001	,0005	-.002	,000	1,694	1	,193	,999	,998	1,000
@3dDMWVG	-.001	,0006	-.002	,000	2,297	1	,130	,999	,998	1,000
NOXschwgesamt	,000	,0004	-.000	,001	,943	1	,332	1,000	1,000	1,001
PM10GES	-.001	,0008	-.002	,001	,568	1	,451	,999	,998	1,001
PrevDPMges	-.002	,0011	-.004	5,342E-5	3,656	1	,056	,998	,996	1,000
@3dDPMges	,004	,0011	-.002	,006	13,084	1	,000	1,004	1,002	1,006
PM10geschw	-.001	,0008	-.003	,000	2,360	1	,125	,999	,997	1,000
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: Miincidence  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.2 Poisson-Regression der STEMI-Inzidenz auf die Wetter und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von STEMIs im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies wiederum auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zu nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,994, 95%Konfidenzintervall 0,991 – 0,998, p=0,004), eine signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NOx

(Regressionskoeffizient 1.001, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,002, p=0,038) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,006, 95%Konfidenzintervall 1,003 – 1,009, p<0,001). Zusätzlich fand sich eine negative Assoziation mit der PM10-Vortageskonzentration (Regressionskoeffizient 0,997, 95%Konfidenzintervall 0,993 - 1,000, p=0,040). Abgesehen von diesem schwer interpretierbaren zusätzlichen Befund entspricht das Ergebnis für die STEMI-Inzidenz qualitativ und in der Größenordnung auch quantitativ den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 11: Poisson-Regression der Inzidenz von STEMIs im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>b</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2836,613	2543	1,115	43,362	13	,000
Scaled Deviance	2836,613	2543				
Pearson Chi-Square	2623,091	2543	1,031			
Scaled Pearson Chi-Square	2623,091	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5075,886					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10179,772					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10179,938					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10261,625					
Consistent AIC (CAIC)	10275,625					

Dependent Variable: IncidenceSTEMI  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Information criteria are in smaller-is-better form.  
b. The full log likelihood function is displayed and used in computing information criteria.

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates											
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper	
(Intercept)	1,154	,0551	1,046	1,262	437,628	1	,000	3,170	2,845	3,531	
Tempmax	-,006	,0019	-,009	-,002	8,145	1	,004	,994	,991	,998	
Niederschlag	,003	,0031	-,003	,009	,876	1	,349	1,003	,997	1,009	
Sonnenschein	,000	,0046	-,009	,009	,002	1	,964	1,000	,991	1,009	
DiffTemp	,007	,0058	-,004	,018	1,481	1	,224	1,007	,996	1,019	
Tempschwmax	-,002	,0038	-,009	,006	,202	1	,653	,998	,991	1,006	
MittelwertStationsgruppen	,001	,0006	6,557E-5	,002	4,304	1	,038	1,001	1,000	1,002	
PrevDMWSG	-,001	,0007	-,002	,001	,878	1	,349	,999	,998	1,001	
@3dDMWSG	-,001	,0008	-,003	,001	1,483	1	,223	,999	,997	1,001	
NOXschwgesamt	,000	,0005	-,001	,001	,112	1	,737	1,000	,999	1,001	
PM10GES	,000	,0012	-,002	,003	,062	1	,804	1,000	,998	1,003	
PrevDPMges	-,003	,0016	-,007	,000	4,219	1	,040	,997	,993	1,000	
@3dDPMges	,006	,0016	,003	,009	13,542	1	,000	1,006	1,003	1,009	
PM10geschw	-,001	,0012	-,003	,002	,279	1	,597	,999	,997	1,002	
(Scale)	1 <sup>a</sup>										

Dependent Variable: IncidenceSTEMI  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### **4.4.3.3 Poisson-Regression der NSTEMI-Inzidenz auf die Wetter und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)**

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von NSTEMIs im Studienzeitraum wurden ebenfalls die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zum Modell mit nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich erneut eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,993, 95%Konfidenzintervall 0,990 – 0,997,  $p < 0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,003,  $p = 0,001$ ). Dagegen war die über 3 Vortage gemittelte PM<sub>10</sub>-Konzentration nicht signifikant mit der NSTEMI-Inzidenz assoziiert (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,005,  $p = 0,131$ ). Auch für alle weiteren Variablen fand sich keine signifikante Assoziation. Insgesamt ist also eine Assoziation der NSTEMI-Inzidenz zu niedrigeren Tagesmaximaltemperaturen und zu höheren tagesgleichen mittleren NO<sub>x</sub>-Luftkonzentrationen für den Studienzeitraum aus der vorliegenden Datenbasis abzuleiten. Die Ergebnisse gehen im Detail aus Tabelle 12 hervor.

Tabelle 12: Poisson-Regression der Inzidenz von NSTEMIs im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2903,708	2543	1,142	62,170	13	,000
Scaled Deviance	2903,708	2543				
Pearson Chi-Square	2722,981	2543	1,071			
Scaled Pearson Chi-Square	2722,981	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5276,040					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10580,081					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10580,246					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10661,933					
Consistent AIC (CAIC)	10675,933					

Dependent Variable: IncidenceNSTEMI  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,369	,0518	1,267	1,471	698,435	1	,000	3,931	3,552	4,352
<b>Tempmax</b>	<b>-,007</b>	<b>,0018</b>	<b>-,010</b>	<b>-,003</b>	<b>13,999</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,993</b>	<b>,990</b>	<b>,997</b>
Niederschlag	-,001	,0030	-,007	,005	,106	1	,745	,999	,993	1,005
Sonnenschein	-,002	,0044	-,010	,007	,141	1	,708	,998	,990	1,007
DiffTemp	,001	,0055	-,010	,012	,034	1	,853	1,001	,990	1,012
Tempschwmax	,000	,0036	-,007	,007	,004	1	,948	1,000	,993	1,007
<b>MittelwertStationsgruppen</b>	<b>,002</b>	<b>,0005</b>	<b>,001</b>	<b>,003</b>	<b>11,900</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>1,002</b>	<b>1,001</b>	<b>1,003</b>
PrevDMWVG	-,001	,0007	-,002	,001	1,115	1	,291	,999	,998	1,001
@3dDMWVG	-,001	,0008	-,002	,001	,803	1	,370	,999	,998	1,001
NOXschwgesamt	,000	,0005	,000	,001	,988	1	,320	1,000	1,000	1,001
PM10GES	-,002	,0011	-,004	,001	1,749	1	,186	,998	,996	1,001
PrevDPMges	-,001	,0015	-,004	,002	,265	1	,607	,999	,996	1,002
@3dDPMges	,002	,0016	-,001	,005	2,280	1	,131	1,002	,999	1,005
PM10geschw	-,002	,0011	-,004	,001	1,996	1	,158	,998	,996	1,001
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: IncidenceNSTEMI  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.4 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Rauchern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Rauchern im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test war in dieser Analyse nicht signifikant, so dass schon durch diesen Befund ein Hinweis vorhanden war, dass bei Rauchern die Myokardinfarktinzidenz nicht auf die Prädiktoren rückführbar sein würde. Bei der Regressionsanalyse ergab sich keine signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,998, 95%Konfidenzintervall 0,994 – 1,002, p=0,352) und

auch keine signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> (Regressionskoeffizient 1,001, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,002, p=0,145). Ebenso fand sich keine signifikante Assoziation der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration mit der Herzinfarktinzidenz bei Rauchern (Regressionskoeffizient 1,003, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,007, p=0,104). Wiederum fand sich eine schwach signifikante, schwer pathophysiologisch interpretierbare, inverse Assoziation mit den PM10-Vortageswerten (Regressionskoeffizient 0,996, 95%Konfidenzintervall 0,992 – 1,000, p=0,042). Auch für alle weiteren Variablen fand sich keine signifikante Assoziation. Insgesamt ist der Befund so einzuordnen, dass bei den durch das Rauchen bereits hoch schadstoffbelasteten Patienten die Herzinfarktinzidenz nicht auf die in dieser Studie dokumentierte Luftkontamination und auch nicht auf die Tagesmaximaltemperatur rückführbar war. Die Ergebnisse gehen im Detail aus Tabelle 13 hervor.

Tabelle 13: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Rauchern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Der nicht signifikante Omnibus-Test ist ockerfarben hervorgehoben. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2804,987	2543	1,103	19,111	13	,120
Scaled Deviance	2804,987	2543				
Pearson Chi-Square	2549,140	2543	1,002			
Scaled Pearson Chi-Square	2549,140	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-4732,535					
Akaike's Information Criterion (AIC)	9493,070					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	9493,236					
Bayesian Information Criterion (BIC)	9574,923					
Consistent AIC (CAIC)	9588,923					

Dependent Variable: IncidenceMI\_smoker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,044	,0619	,923	1,166	284,991	1	,000	2,842	2,517	3,208
Tempmax	-,002	,0022	-,006	,002	,865	1	,352	,998	,994	1,002
Niederschlag	-,001	,0035	-,008	,006	,033	1	,855	,999	,992	1,006
Sonnenschein	,003	,0052	-,007	,013	,394	1	,530	1,003	,993	1,013
DiffTemp	-,008	,0065	-,021	,005	1,503	1	,220	,992	,979	1,005
Tempschwmax	,000	,0042	-,009	,008	,011	1	,916	1,000	,991	1,008
MittelwertStationsgruppen	,001	,0006	,000	,002	2,120	1	,145	1,001	1,000	1,002
PrevDMWSG	-,001	,0008	-,002	,001	1,166	1	,280	,999	,998	1,001
@3dDMWSG	,000	,0009	-,002	,001	,180	1	,672	1,000	,998	1,001
NOXschwgesamt	7,766E-5	,0006	-,001	,001	,018	1	,893	1,000	,999	1,001
PM10GES	,001	,0014	-,001	,004	,876	1	,349	1,001	,999	1,004
PrevDPMges	-,004	,0019	-,008	,000	4,138	1	,042	,996	,992	1,000
@3dDPMges	,003	,0019	-,001	,007	2,640	1	,104	1,003	,999	1,007
PM10geschw	,000	,0013	-,003	,002	,127	1	,721	1,000	,997	1,002
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: IncidenceMI\_smoker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw  
 a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.5 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Nichtrauchern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Nichtrauchern wurden wiederum die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zum Modell mit nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,993, 95%Konfidenzintervall

0,989 – 0,996,  $p=0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,003,  $p=0,001$ ). Analog zur Hauptanalyse fand sich wiederum eine hoch signifikante positive Assoziation der Herzinfarktinzidenz bei Nichtrauchern zur über 3 Vortage gemittelten PM<sub>10</sub>-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,004, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,007,  $p=0,005$ ). Zusätzlich fand sich eine signifikante positive und bei weitem Konfidenzintervall relativ stark ausgeprägte Assoziation von Herzinfarkten bei Nichtrauchern mit der Tagestemperaturamplitude (Regressionskoeffizient 1,012, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,023,  $p=0,028$ ). Dieser Befund kann auf eine mechanistisch plausible vasomotorisch bedingte Assoziation von Herzinfarkten mit niedrigen Temperaturen zu Tagesbeginn hinweisen. Für alle weiteren Variablen fand sich keine signifikante Assoziation. Die Ergebnisse der Poisson-Regression bei Nichtrauchern sind so interpretierbar, dass auf der Basis der vorliegenden Daten mit einer Zunahme der Tagesmaximaltemperatur um 10°C die Herzinfarktinzidenz um 7% sinkt, dass mit einer Zunahme der NO<sub>x</sub>-Konzentration um 10µg/m<sup>3</sup> die Herzinfarktinzidenz um 2% steigt und mit einer Zunahme der Dreitagesdurchschnittswerte für PM<sub>10</sub> um 10µg/m<sup>3</sup> die Herzinfarktinzidenz um 4% steigt. Unter Berücksichtigung der Spannweite der NO<sub>x</sub>-Werte (226µg/m<sup>3</sup>) und der Spannweite der Dreitagesdurchschnittswerte für PM<sub>10</sub>-Werte (104µg/m<sup>3</sup>) ergibt sich eine theoretisch maximal mögliche Änderung der Infarktinzidenz mit den NO<sub>x</sub>-Tageskonzentrationen von 45,2% und mit den PM<sub>10</sub>-Dreitageswerten von 41,6%. Zusätzlich ist eine Zunahme der Tagestemperaturamplitude um 10°C mit einer Zunahme der Infarktinzidenz von 12% assoziiert. Die Ergebnisse gehen im Detail aus Tabelle 14 hervor.

Tabelle 14: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Nichtrauchern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2834,486	2543	1,115	61,392	13	,000
Scaled Deviance	2834,486	2543				
Pearson Chi-Square	2679,706	2543	1,054			
Scaled Pearson Chi-Square	2679,706	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5277,193					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10582,385					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10582,550					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10664,238					
Consistent AIC (CAIC)	10678,238					

Dependent Variable: IncidenceMI\_nonsmoker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
(Intercept)	1,303	,0515	1,202	1,404	641,244	1	,000	3,680	3,327	4,071
Tempmax	-,007	,0018	-,011	-,004	16,906	1	,000	,993	,989	,996
Niederschlag	-,001	,0030	-,007	,005	,187	1	,666	,999	,993	1,005
Sonnenschein	-,005	,0043	-,013	,004	1,113	1	,291	,995	,987	1,004
DiffTemp	,012	,0054	,001	,022	4,820	1	,028	1,012	1,001	1,023
Tempschwmax	-,002	,0035	-,009	,005	,336	1	,562	,998	,991	1,005
MittelwertStationsgruppen	,002	,0005	,001	,003	10,249	1	,001	1,002	1,001	1,003
PrevDMWVG	,000	,0007	-,002	,001	,564	1	,453	1,000	,998	1,001
@3dDMWVG	-,001	,0008	-,003	,000	1,870	1	,171	,999	,997	1,000
NOXschwgesamt	,001	,0005	,000	,002	1,416	1	,234	1,001	1,000	1,002
PM10GES	-,002	,0011	-,004	,000	2,969	1	,085	,998	,996	1,000
PrevDPMges	-,001	,0015	-,004	,002	,400	1	,527	,999	,996	1,002
@3dDPMges	,004	,0015	,001	,007	7,961	1	,005	1,004	1,001	1,007
PM10geschw	-,002	,0011	-,004	,001	1,983	1	,159	,998	,996	1,001
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: IncidenceMI\_nonsmoker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.6 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Männern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Männern im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies auch bei dieser Analyse auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,994, 95%Konfidenzintervall 0,991 – 0,997, p<0,001), eine hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NOx

(Regressionskoeffizient 1.002, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,003,  $p < 0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,004, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,007,  $p = 0,002$ ). Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Das Ergebnis für die Inzidenz von Herzinfarkten bei Männern entspricht qualitativ und in der Größenordnung auch quantitativ den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 15 abgebildet.

Tabelle 15: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Männern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2808,919	2543	1,105	68,829	13	,000
Scaled Deviance	2808,919	2543				
Pearson Chi-Square	2710,914	2543	1,066			
Scaled Pearson Chi-Square	2710,914	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5634,204					
Akaike's Information Criterion (AIC)	11296,409					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	11296,574					
Bayesian Information Criterion (BIC)	11378,261					
Consistent AIC (CAIC)	11392,261					

Dependent Variable: Incidence\_MI\_males  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,585	,0454	1,496	1,674	1220,600	1	,000	4,881	4,465	5,335
<b>Tempmax</b>	<b>-,006</b>	<b>,0016</b>	<b>-,009</b>	<b>-,003</b>	<b>15,036</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,994</b>	<b>,991</b>	<b>,997</b>
Niederschlag	,002	,0026	-,003	,007	,436	1	,509	1,002	,997	1,007
Sonnenschein	,001	,0038	-,007	,008	,023	1	,880	1,001	,993	1,008
DiffTemp	,004	,0048	-,006	,013	,607	1	,436	1,004	,994	1,013
Tempschwmax	,001	,0031	-,005	,007	,069	1	,793	1,001	,995	1,007
<b>MittelwertStationsgruppen</b>	<b>,002</b>	<b>,0005</b>	<b>,001</b>	<b>,003</b>	<b>14,573</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>1,002</b>	<b>1,001</b>	<b>1,003</b>
PrevDMWSG	-,001	,0006	-,002	,000	2,070	1	,150	,999	,998	1,000
@3dDMWSG	-,001	,0007	-,002	,000	2,504	1	,114	,999	,998	1,000
NOXschwgesamt	,000	,0004	,000	,001	1,049	1	,306	1,000	1,000	1,001
PM10GES	,000	,0010	-,002	,001	,219	1	,640	1,000	,998	1,001
PrevDPMges	-,002	,0014	-,005	,001	2,132	1	,144	,998	,995	1,001
<b>@3dDPMges</b>	<b>,004</b>	<b>,0014</b>	<b>,001</b>	<b>,007</b>	<b>9,294</b>	<b>1</b>	<b>,002</b>	<b>1,004</b>	<b>1,001</b>	<b>1,007</b>
PM10geschw	-,001	,0010	-,003	,001	,919	1	,338	,999	,997	1,001
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: Incidence\_MI\_males  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### **4.4.3.7 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Frauen auf die Wetter -und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)**

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Frauen im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies auch bei dieser Analyse auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zu nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,994, 95%Konfidenzintervall 0,991 – 0,997,  $p < 0,001$ ), jedoch keine signifikante Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> (Regressionskoeffizient 1,001, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,002,  $p = 0,239$ ) und nur als Trend eine positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM<sub>10</sub>-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,004, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,008,  $p = 0,052$ ). Auch für alle weiteren Kovariaten fanden sich keine signifikante Assoziationen. Das Ergebnis für die Inzidenz von Herzinfarkten bei Frauen entspricht bezüglich der Tagestemperaturassoziation und im Trend bezüglich der Assoziation mit anhaltend hohen PM<sub>10</sub>-Konzentrationen qualitativ und in der Größenordnung auch quantitativ den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Assoziation mit NO<sub>x</sub>-Tagesmittelwerten kann für Frauen nicht nachvollzogen werden. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 16: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Frauen im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>d</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2920,320	2543	1,148	30,553	13	,004
Scaled Deviance	2920,320	2543				
Pearson Chi-Square	2558,564	2543	1,006			
Scaled Pearson Chi-Square	2558,564	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-4474,231					
Akaike's Information Criterion (AIC)	8976,461					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	8976,626					
Bayesian Information Criterion (BIC)	9058,313					
Consistent AIC (CAIC)	9072,313					

Dependent Variable: Incidence\_MI\_females  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	,819	,0676	,686	,951	146,827	1	,000	2,268	1,986	2,589
<b>Tempmax</b>	<b>-,007</b>	<b>,0024</b>	<b>-,012</b>	<b>-,003</b>	<b>9,358</b>	<b>1</b>	<b>,002</b>	<b>,993</b>	<b>,988</b>	<b>,997</b>
Niederschlag	-,001	,0039	-,009	,006	,096	1	,757	,999	,991	1,006
Sonnenschein	-,002	,0057	-,014	,009	,176	1	,675	,998	,987	1,009
DiffTemp	,005	,0071	-,009	,019	,493	1	,483	1,005	,991	1,019
Tempschwmax	-,004	,0046	-,013	,005	,820	1	,365	,996	,987	1,005
MittelwertStationsgruppen	,001	,0007	-,001	,002	1,387	1	,239	1,001	,999	1,002
PrevDMWVG	,000	,0009	-,002	,002	,039	1	,844	1,000	,998	1,002
@3dDMWVG	,000	,0010	-,002	,002	,204	1	,651	1,000	,998	1,002
NOXschwgesamt	,000	,0006	-,001	,001	,085	1	,770	1,000	,999	1,001
PM10GES	-,001	,0015	-,004	,002	,463	1	,496	,999	,996	1,002
PrevDPMges	-,002	,0020	-,006	,002	1,332	1	,249	,998	,994	1,002
@3dDPMges	,004	,0020	-3,598E-5	,008	3,772	1	,052	1,004	1,000	1,008
PM10geschw	-,002	,0015	-,005	,001	1,794	1	,180	,998	,995	1,001
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: Incidence\_MI\_females  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.8 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Älteren (Alter dichotomisiert am Median) auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Älteren im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies auch bei dieser Analyse auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation zur Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,992, 95%Konfidenzintervall 0,988 – 0,996, p<0,001), eine

hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NOx (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,003,  $p=0,004$ ) und als Trend eine positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,003, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,006,  $p=0,060$ ) sowie ebenfalls eine als Trend positive Assoziation der Herzinfarktinzidenz mit der Amplitude der Tagestemperatur (Regressionskoeffizient 1,007, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,014,  $p=0,080$ ). Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Das Ergebnis für die Inzidenz von Herzinfarkten bei Älteren entspricht qualitativ und in der Größenordnung auch quantitativ den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 17 abgebildet.

Tabelle 17: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Älteren (dichotomisiert am Median) im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2844,461	2541	1,119	75,205	13	,000
Scaled Deviance	2844,461	2541				
Pearson Chi-Square	2637,119	2541	1,038	Dependent Variable: Incidence_MI_age_overmed Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw <sup>a</sup>		
Scaled Pearson Chi-Square	2637,119	2541		a. Compares the fitted model against the intercept-only model.		
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5091,209					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10210,417					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10210,583					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10292,259					
Consistent AIC (CAIC)	10306,259					

Parameter Estimates											
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			95% Wald Confidence Interval for Exp(B)			
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
(Intercept)	1,279	,0547	1,172	1,386	546,814	1	,000	3,593	3,228	3,999	
<b>Tempmax</b>	<b>-,008</b>	<b>,0019</b>	<b>-,012</b>	<b>-,004</b>	<b>17,408</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,992</b>	<b>,988</b>	<b>,996</b>	
Niederschlag	,001	,0031	-,005	,007	,113	1	,736	1,001	,995	1,007	
Sonnenschein	-,006	,0046	-,015	,003	1,834	1	,176	,994	,985	1,003	
DiffTemp	,008	,0058	-,003	,020	2,161	1	,142	1,009	,997	1,020	
Tempschwmax	,007	,0038	-,001	,014	3,069	1	,080	1,007	,999	1,014	
<b>MittelwertStationsgruppen</b>	<b>,002</b>	<b>,0006</b>	<b>,001</b>	<b>,003</b>	<b>9,392</b>	<b>1</b>	<b>,002</b>	<b>1,002</b>	<b>1,001</b>	<b>1,003</b>	
PrevDMWSG	-,001	,0007	-,003	,000	2,702	1	,100	,999	,997	1,000	
@3dDMWSG	-,001	,0008	-,003	,000	3,133	1	,077	,999	,997	1,000	
NOXschwgesamt	,000	,0005	-,001	,001	,062	1	,803	1,000	,999	1,001	
PM10GES	-,001	,0012	-,003	,001	,768	1	,381	,999	,997	1,001	
PrevDPMges	,000	,0016	-,004	,003	,096	1	,757	1,000	,996	1,003	
@3dDPMges	,003	,0016	,000	,006	3,540	1	,060	1,003	1,000	1,006	
PM10geschw	,000	,0012	-,003	,002	,079	1	,778	1,000	,997	1,002	
(Scale)	1 <sup>a</sup>										

Dependent Variable: Incidence\_MI\_age\_overmed  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw  
a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.9 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Jüngeren (Alter dichotomisiert am Median) auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für die Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Jüngeren (Alter  $\leq$  dem Median von 68J) im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test verwies wiederum auf eine signifikante Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren im Vergleich zu nur einer Konstanten. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation zur Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,995,

95%Konfidenzintervall 0,992 – 0,999,  $p=0,008$ ), signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> (Regressionskoeffizient 1,001, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,002,  $p=0,015$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,005, 95%Konfidenzintervall 1,002 – 1,008,  $p=0,008$ ) sowie ebenfalls eine schwach signifikante negative Assoziation der Herzinfarktinzidenz bei Jüngeren mit der Schwankung der Tagestemperatur zum Vortag (Regressionskoeffizient 0,993, 95%Konfidenzintervall 0,986 – 1,014,  $p=0,049$ ). Für die PM10-Vortageswerte (Regressionskoeffizient 0,996, 95%Konfidenzintervall 0,993 – 0,999,  $p=0,021$ ) und die PM10-Schwankung (Regressionskoeffizient 0,998, 95%Konfidenzintervall 0,996 – 1,000,  $p=0,045$ ) zum Vortag fanden sich ebenfalls signifikante negative Assoziationen. Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Das Ergebnis für die Inzidenz von Herzinfarkten bildete die Ergebnisse der Hauptanalyse ab und erbrachte die genannten Zusatzbefunde. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 18 abgebildet.

Tabelle 18: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Jüngeren (dichotomisiert am Median) im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2909,927	2543	1,144	41,681	13	,000
Scaled Deviance	2909,927	2543				
Pearson Chi-Square	2712,889	2543	1,067	Dependent Variable: Incidence_ML_age_mediorless Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw <sup>a</sup>		
Scaled Pearson Chi-Square	2712,889	2543		a. Compares the fitted model against the intercept-only model.		
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5278,660					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10585,319					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10585,485					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10667,172					
Consistent AIC (CAIC)	10681,172					

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
(Intercept)	1,272	,0519	1,170	1,374	599,668	1	,000	3,568	3,222	3,950
Tempmax	-,005	,0018	-,009	-,001	7,146	1	,008	,995	,986	,999
Niederschlag	,000	,0030	-,006	,006	,003	1	,957	1,000	,994	1,006
Sonnenschein	,005	,0044	-,004	,013	1,244	1	,265	1,005	,996	1,014
DiffTemp	,000	,0055	-,011	,011	,002	1	,968	1,000	,989	1,011
Tempschwmax	-,007	,0035	-,014	-2,384E-5	3,868	1	,049	,993	,986	1,000
MittelwertStationsgruppen	,001	,0005	,000	,002	5,934	1	,015	1,001	1,000	1,002
PrevDMWSG	,000	,0007	-,002	,001	,109	1	,741	1,000	,998	1,001
@3dDMWSG	,000	,0008	-,002	,001	,125	1	,724	1,000	,998	1,001
NOXschwgesamt	,000	,0005	,000	,001	,945	1	,331	1,000	1,000	1,001
PM10GES	,000	,0012	-,002	,002	,014	1	,906	1,000	,998	1,002
PrevDPMges	-,004	,0016	-,007	-,001	5,318	1	,021	,996	,993	,999
@3dDPMges	,005	,0016	,002	,008	9,419	1	,002	1,005	1,002	1,008
PM10geschw	-,002	,0011	-,004	-5,161E-5	4,023	1	,045	,998	,996	1,000
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: Incidence\_ML\_age\_mediorless  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw  
a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.10 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Diabetikern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Auch für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Diabetikern im Studienzeitraum wurden die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test war signifikant als Hinweis auf Verbesserung des Modells durch die Addition der Prädiktoren. Bei der Regressionsanalyse ergab sich erneut eine hoch signifikante inverse Assoziation zur Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,991, 95% Konfidenzintervall 0,986 – 0,996,  $p < 0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über

3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,008, 95%Konfidenzintervall 1,004 – 1,012,  $p < 0,001$ ) sowie eine schwächer signifikante inverse Assoziation zu PM10-Vortageswerten (Regressionskoeffizient 0,995, 95%Konfidenzintervall 0,991 – 0,999,  $p = 0,016$ ). Für die NOx-Tagesmittelwerte ergab sich im Unterschied zu anderen verknüpften Inzidenzen keine Assoziation (auch kein Trend) mit der Herzinfarktinzidenz bei Diabetikern (Regressionskoeffizient 1,000, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,002,  $p = 0,792$ ). Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Wie auch schon in der Analyse der hoch schadstoffbelasteten Tage erkennbar war, ist NOx-Luftbelastung offenbar in dieser Studie bei Diabetikern kein Prädiktor der Herzinfarktinzidenz, wohl aber die anhaltend hohe Feinstaubbelastung. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 19 abgebildet.

Tabelle 19: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Diabetikern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	3042,188	2543	1,196	52,924	13	,000
Scaled Deviance	3042,188	2543				
Pearson Chi-Square	2700,511	2543	1,062			
Scaled Pearson Chi-Square	2700,511	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-4463,598					
Akaike's Information Criterion (AIC)	8955,197					
Finite Sample Corrected AIC (AICc)	8955,362					
Bayesian Information Criterion (BIC)	9037,049					
Consistent AIC (CAIC)	9051,049					

Dependent Variable: Incidence\_MI\_Diabetiker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates											
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			95% Wald Confidence Interval for Exp(B)			
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
(Intercept)	,808	,0686	,674	,942	138,881	1	,000	2,243	1,961	2,566	
<b>Tempmax</b>	<b>-,009</b>	<b>,0024</b>	<b>-,014</b>	<b>-,004</b>	<b>13,323</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,991</b>	<b>,986</b>	<b>,996</b>	
Niederschlag	,000	,0040	-,008	,007	,008	1	,927	1,000	,992	1,008	
Sonnenschein	,002	,0058	-,009	,014	,150	1	,699	1,002	,991	1,014	
DiffTemp	,002	,0073	-,012	,016	,083	1	,773	1,002	,988	1,016	
Tempschwmax	,000	,0047	-,010	,009	,005	1	,946	1,000	,990	1,009	
MittelwertStationsgruppen	,000	,0007	-,001	,002	,069	1	,792	1,000	,999	1,002	
PrevDMWVG	,000	,0009	-,001	,002	,237	1	,627	1,000	,999	1,002	
@3dDMWVG	-,002	,0011	-,004	,000	3,159	1	,075	,998	,996	1,000	
NOXschwgesamt	-9,838E-5	,0006	-,001	,001	,023	1	,878	1,000	,999	1,001	
PM10GES	,001	,0015	-,002	,004	,555	1	,456	1,001	,998	1,004	
<b>PrevDPMges</b>	<b>-,005</b>	<b>,0020</b>	<b>-,009</b>	<b>-,001</b>	<b>5,825</b>	<b>1</b>	<b>,016</b>	<b>,995</b>	<b>,991</b>	<b>,999</b>	
<b>@3dDPMges</b>	<b>,008</b>	<b>,0020</b>	<b>,004</b>	<b>,012</b>	<b>14,623</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>1,008</b>	<b>1,004</b>	<b>1,012</b>	
PM10geschw	-8,474E-5	,0014	-,003	,003	,003	1	,953	1,000	,997	1,003	
(Scale)	1 <sup>a</sup>										

Dependent Variable: Incidence\_MI\_Diabetiker  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWVG, @3dDMWVG, NOXschwgesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.11 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Nicht-Diabetikern auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt über Stationsgruppen)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Patienten ohne Diabetes im Studienzeitraum wurden ebenfalls die gleichen Wetter- und Luftschadstoffvariablen als Prädiktoren verwendet wie in der Hauptanalyse der Studie (Kap. 4.4.5.1). Der Omnibus-Test war signifikant. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,995, 95%Konfidenzintervall 0,992 – 0,998, p=0,001), eine hoch signifikante positive Assoziation mit der mittleren Tageskonzentration von NOx (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 1,001 – 1,003, p<0,001) und

eine im Trend positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration (Regressionskoeffizient 1,002, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,005, p=0,089). Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Das Ergebnis für die Inzidenz von Herzinfarkten bei Nicht-Diabetikern entspricht qualitativ und in der Größenordnung auch quantitativ den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 20 abgebildet.

Tabelle 20: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Nicht-Diabetikern im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf über alle Stationsgruppen gemittelte Luftschadstoff- und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2844,768	2543	1,119	55,236	13	,000
Scaled Deviance	2844,768	2543				
Pearson Chi-Square	2749,697	2543	1,081			
Scaled Pearson Chi-Square	2749,697	2543		Dependent Variable: Incidence_MI_Nichtdiabetiker Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw <sup>a</sup>		
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5628,410			a. Compares the fitted model against the intercept-only model.		
Akaike's Information Criterion (AIC)	11284,820					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	11284,985					
Bayesian Information Criterion (BIC)	11366,672					
Consistent AIC (CAIC)	11380,672					
Dependent Variable: Incidence_MI_Nichtdiabetiker Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw <sup>a</sup>						

Parameter Estimates											
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper	
(Intercept)	1,559	,0458	1,469	1,649	1158,570	1	,000	4,755	4,346	5,201	
<b>Tempmax</b>	<b>-,005</b>	<b>,0016</b>	<b>-,008</b>	<b>-,002</b>	<b>10,431</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>,995</b>	<b>,992</b>	<b>,998</b>	
Niederschlag	,001	,0026	-,004	,006	,227	1	,634	1,001	,996	1,006	
Sonnenschein	-,001	,0038	-,009	,006	,140	1	,708	,999	,991	1,006	
DiffTemp	,004	,0048	-,005	,014	,794	1	,373	1,004	,995	1,014	
Tempschwmax	,000	,0031	-,006	,006	,001	1	,974	1,000	,994	1,006	
<b>MittelwertStationsgruppen</b>	<b>,002</b>	<b>,0005</b>	<b>,001</b>	<b>,003</b>	<b>20,341</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>1,002</b>	<b>1,001</b>	<b>1,003</b>	
PrevDMWSG	-,001	,0006	-,002	1,939E-5	3,713	1	,054	,999	,998	1,000	
@3dDMWSG	,000	,0007	-,002	,001	,381	1	,537	1,000	,998	1,001	
NOXschwesamt	,001	,0004	,000	,001	1,625	1	,202	1,001	1,000	1,001	
PM10GES	-,001	,0010	-,003	,001	1,913	1	,167	,999	,997	1,001	
PrevDPMges	-,001	,0014	-,004	,002	,395	1	,530	,999	,996	1,002	
@3dDPMges	,002	,0014	,000	,005	2,890	1	,089	1,002	1,000	1,005	
PM10geschw	-,002	,0010	-,004	,000	3,025	1	,082	,998	,996	1,000	
(Scale)	1 <sup>a</sup>										

Dependent Variable: Incidence\_MI\_Nichtdiabetiker  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, MittelwertStationsgruppen, PrevDMWSG, @3dDMWSG, NOXschwesamt, PM10GES, PrevDPMges, @3dDPMges, PM10geschw<sup>a</sup>

a. Fixed at the displayed value.

#### **4.4.3.12 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Bewohnern von Berliner Außenbezirken auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt als Stadtrandwerte)**

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Patienten mit Wohnsitz in Außenbezirken im Studienzeitraum wurden die Wetter- und Luftschadstoffvariablen der als „Stadtrand“ zusammengefassten Messstationen als Prädiktoren verwendet.. Der Omnibus-Test war signifikant als Hinweis auf eine Verbesserung des Informationsgehaltes des Modells durch die Prädiktoren. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,992, 95%Konfidenzintervall 0,988 – 0,996,  $p < 0,001$ ) und eine hoch signifikante positive Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration an den gemittelten dem Stadtrand zugeordneten Messstellen (Regressionskoeffizient 1,006, 95%Konfidenzintervall 1,002 – 1,009,  $p = 0,002$ ). Für die mittlere Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> an den Stadtrandmessstellen (Regressionskoeffizient 1.002, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,005,  $p = 0,103$ ) fand sich keine signifikante Assoziation. Eine schwach signifikante negative Assoziation fand sich für die Änderung der Tagestemperatur zum Vortag am Stadtrand (Regressionskoeffizient 0,993, 95%Konfidenzintervall 0,986 – 1,000,  $p = 0,036$ ) Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Eine im Vergleich zur Hauptanalyse stringendere Assoziation zu lokalen Schadstoffkonzentrationen konnte in dieser Analyse also nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 21 abgebildet.

Tabelle 21: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Bewohnern von Außenbezirken im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf gemittelte Luftschadstoffparameter der Stadtrandmessstellen und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2847,425	2543	1,120	48,678	13	,000
Scaled Deviance	2847,425	2543				
Pearson Chi-Square	2665,021	2543	1,048			
Scaled Pearson Chi-Square	2665,021	2543				
Log Likelihood <sup>b</sup>	-5211,599					
Akaike's Information Criterion (AIC)	10451,199					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	10451,364					
Bayesian Information Criterion (BIC)	10533,051					
Consistent AIC (CAIC)	10547,051					

Dependent Variable: IncidenceMI\_Außenbezirke  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, Stadtrand, PrevDSR, @3dDSR, NOXschwSR, PM10SR, PrevDPMSR, @3dDPMSR, PM10SRschw<sup>a</sup>

a. Compares the fitted model against the intercept-only model.

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,301	,0459	1,211	1,391	803,816	1	,000	3,672	3,356	4,017
<b>Tempmax</b>	<b>-,008</b>	<b>,0019</b>	<b>-,012</b>	<b>-,004</b>	<b>17,446</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,992</b>	<b>,988</b>	<b>,996</b>
Niederschlag	,002	,0030	-,004	,008	,456	1	,499	1,002	,996	1,008
Sonnenschein	,001	,0044	-,008	,009	,017	1	,897	1,001	,992	1,009
DiffTemp	,008	,0056	-,003	,019	1,927	1	,165	1,008	,997	1,019
<b>Tempschwmax</b>	<b>-,008</b>	<b>,0036</b>	<b>-,015</b>	<b>,000</b>	<b>4,400</b>	<b>1</b>	<b>,036</b>	<b>,993</b>	<b>,986</b>	<b>1,000</b>
Stadtrand	,002	,0013	,000	,005	2,663	1	,103	1,002	1,000	1,005
PrevDSR	-,001	,0016	-,004	,003	,151	1	,698	,999	,996	1,003
@3dDSR	-,003	,0019	-,006	,001	1,692	1	,193	,997	,994	1,001
NOXschwSR	,001	,0011	-,001	,004	1,597	1	,206	1,001	,999	1,004
PM10SR	-,001	,0013	-,004	,001	,716	1	,398	,999	,996	1,001
PrevDPMSR	-,003	,0018	-,007	,001	2,609	1	,106	,997	,993	1,001
<b>@3dDPMSR</b>	<b>,006</b>	<b>,0018</b>	<b>,002</b>	<b>,009</b>	<b>9,827</b>	<b>1</b>	<b>,002</b>	<b>1,006</b>	<b>1,002</b>	<b>1,009</b>
PM10SRschw	,000	,0013	-,003	,002	,126	1	,723	1,000	,997	1,002
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: IncidenceMI\_Außenbezirke  
 Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, Stadtrand, PrevDSR, @3dDSR, NOXschwSR, PM10SR, PrevDPMSR, @3dDPMSR, PM10SRschw<sup>a</sup>

a. Fixed at the displayed value.

#### 4.4.3.13 Poisson-Regression der Myokardinfarktinzidenz bei Bewohnern der Berliner Innenstadt auf die Wetter- und Luftschadstoffvariablen (gemittelt als Innenstadtwerte)

Für diese Poisson-Regressionsanalyse der Inzidenz von Herzinfarkten bei Patienten mit Wohnsitz in Berliner Innenstadtbezirken im Studienzeitraum wurden die Wetter- und Luftschadstoffvariablen der als „Innenstadt“ zusammengefassten Messstationen als Prädiktoren verwendet. Der Omnibus-Test war signifikant als Hinweis auf eine Verbesserung des Informationsgehaltes des Modells durch die Prädiktoren. Bei der Regressionsanalyse ergab sich eine hoch signifikante inverse Assoziation der

Tagesmaximaltemperatur (Regressionskoeffizient 0,994, 95%Konfidenzintervall 0,990 – 0,998,  $p=0,004$ ). Es fand sich keine Assoziation mit der über 3 Vortage gemittelten PM10-Konzentration an den gemittelten der Innenstadt zugeordneten Messtellen (Regressionskoeffizient 1,003, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,006,  $p=0,127$ ). Für die mittlere Tageskonzentration von NO<sub>x</sub> an den Innenstadtmessstellen (Regressionskoeffizient 1,001, 95%Konfidenzintervall 0,999 – 1,002,  $p=0,639$ ) fand sich ebenfalls keine signifikante Assoziation. Eine isolierte schwach signifikante positive Assoziation fand sich für die Änderung der Tagestemperatur zum Vortag am Stadtrand (Regressionskoeffizient 1,008, 95%Konfidenzintervall 1,000 – 1,016,  $p=0,045$ ) Für alle weiteren Kovariaten fand sich keine signifikante Assoziation. Eine im Vergleich zur Hauptanalyse stringenter Assoziation zu lokalen Schadstoffkonzentrationen konnte in dieser Analyse also nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Poisson-Regression sind in Tabelle 22 abgebildet.

Tabelle 22: Poisson-Regression der Inzidenz von Herzinfarkten bei Bewohnern von Berliner Innenstadtbezirken im Studienzeitraum 2008 bis 2014 auf gemittelte Luftschadstoffparameter der Innenstadtmessstellen und Wetterparameter. Signifikante Assoziationen sind farblich grün markiert.

Goodness of Fit <sup>a</sup>				Omnibus Test <sup>a</sup>		
	Value	df	Value/df	Likelihood Ratio Chi-Square	df	Sig.
Deviance	2698,914	2543	1,061	36,958	13	,000
Scaled Deviance	2698,914	2543				
Pearson Chi-Square	2459,672	2543	,967	Dependent Variable: IncidenceMI_Innenstadt Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, PrevDIS, @3dDSIS, NOXschwIS, PMinnenstadt, PrevDPMIS, @3dDPMIS, PMinnenstadtschw, Innenstadt <sup>a</sup>		
Scaled Pearson Chi-Square	2459,672	2543		a. Compares the fitted model against the intercept-only model.		
Log Likelihood <sup>a</sup>	-4837,009					
Akaike's Information Criterion (AIC)	9702,019					
Finite Sample Corrected AIC (AICC)	9702,184					
Bayesian Information Criterion (BIC)	9783,871					
Consistent AIC (CAIC)	9797,871					
Dependent Variable: IncidenceMI_Innenstadt Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, PrevDIS, @3dDSIS, NOXschwIS, PMinnenstadt, PrevDPMIS, @3dDPMIS, PMinnenstadtschw, Innenstadt <sup>a</sup>						

Parameter Estimates										
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.		Lower	Upper
(Intercept)	1,104	,0521	1,002	1,206	448,391	1	,000	3,016	2,723	3,341
<b>Tempmax</b>	<b>-,006</b>	<b>,0021</b>	<b>-,010</b>	<b>-,002</b>	<b>8,084</b>	<b>1</b>	<b>,004</b>	<b>,994</b>	<b>,990</b>	<b>,998</b>
Niederschlag	-,001	,0034	-,008	,005	,144	1	,704	,999	,992	1,005
Sonnenschein	-,004	,0049	-,014	,005	,727	1	,394	,996	,986	1,005
DiffTemp	,005	,0062	-,007	,017	,703	1	,402	1,005	,993	1,018
<b>Tempschwmax</b>	<b>,008</b>	<b>,0040</b>	<b>,000</b>	<b>,016</b>	<b>4,030</b>	<b>1</b>	<b>,045</b>	<b>1,008</b>	<b>1,000</b>	<b>1,016</b>
PrevDIS	-,001	,0009	-,003	,001	,510	1	,475	,999	,997	1,001
@3dDSIS	,000	,0011	-,002	,002	,012	1	,913	1,000	,998	1,002
NOXschwIS	,000	,0007	-,001	,002	,096	1	,757	1,000	,999	1,002
PMinnenstadt	,000	,0013	-,002	,003	,070	1	,791	1,000	,998	1,003
PrevDPMIS	-,002	,0017	-,005	,001	1,322	1	,250	,998	,995	1,001
@3dDPMIS	,003	,0018	-,001	,006	2,326	1	,127	1,003	,999	1,006
PMinnenstadtschw	-,002	,0012	-,004	,001	2,214	1	,137	,998	,996	1,001
Innenstadt	,000	,0007	-,001	,002	,220	1	,639	1,000	,999	1,002
(Scale)	1 <sup>a</sup>									

Dependent Variable: IncidenceMI\_Innenstadt  
Model: (Intercept), Tempmax, Niederschlag, Sonnenschein, DiffTemp, Tempschwmax, PrevDIS, @3dDSIS, NOXschwIS, PMinnenstadt, PrevDPMIS, @3dDPMIS, PMinnenstadtschw, Innenstadt<sup>a</sup>

a. Fixed at the displayed value.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat über sieben Jahre von 2008 bis 2014 die Assoziation der tagesbezogenen Inzidenz von akuten Myokardinfarkten in Berlin mit Wetterdaten und Luftschadstoffkonzentrationen von NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> untersucht. Hierzu wurden Daten des Berliner Herzinfarktregisters mit Wetterdaten der Messstation Berlin-Tempelhof und Messdaten des BLUME-Netzwerks zur Luftschadstoffdokumentation zusammengeführt.

Die Hauptanalyse erbrachte als wichtigstes Ergebnis, dass die Inzidenz akuter Myokardinfarkte hoch signifikant mit tagesgleich erhöhten NO<sub>x</sub>-Konzentrationen und mit über drei Vortage erhöhten PM<sub>10</sub>-Konzentrationen assoziiert war.

Anhand der Regressionskoeffizienten und der Verteilung der Schadstoffmesswerte lässt sich für die Datenbasis dieser Studie abschätzen, dass die Inzidenz akuter Myokardinfarkte mit einer Variabilität im einstelligen Prozentbereich auf die Änderung der Luftkonzentrationen dieser beiden Schadstoffe rückführbar ist. Ein bedeutsamer Zusatzbefund wies darauf hin, dass es sich hierbei nicht nur um eine Assoziation, sondern um einen wahrscheinlichen Kausalzusammenhang handelt. Dieser Befund bestand darin, dass die Inzidenz von Herzinfarkten bei Rauchern, die durch ihr selbstschädigendes Verhalten bereits hoch gegenüber Schadstoffen (mit dem Rauch einer Zigarette wird eine unterschiedlich hohe Konzentration an NO<sub>2</sub> und ein Vielfaches an Feinstaub freigesetzt) in der Atemluft exponiert sind (105,106), nicht mit der NO<sub>x</sub>- oder PM<sub>10</sub>-Konzentration assoziiert war. Die Tageshöchsttemperatur war hoch signifikant invers mit der Herzinfarktinzidenz assoziiert. Für die Niederschlagsmenge und die Sonnenscheindauer fanden sich keine Assoziationen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse detailliert diskutiert.

Die Konzentrationen der Luftschadstoffe NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> können aufgrund vielfältiger zu vermutender Interaktionen nicht unabhängig von Wetterdaten betrachtet werden. Austauscharme Wetterlagen und Kälteperioden können aufgrund vermehrter Abgase aus Verbrennungsprozessen die Luftschadstoffkonzentration erhöhen. Die Temperaturabhängigkeit der Schadstoffkonzentration wird immer wieder beschrieben. Für die Niederlande wurden im Rahmen der Hitzeperiode 2003 in

Europa durch Messungen deutlich erhöhte Feinstaubkonzentrationen und Ozonkonzentrationen gefunden, denen ca. 400-600 Todesfälle zugerechnet wurden (107).

Eine Rolle spielt in der kälteren Jahreszeit die vermehrte Heiztätigkeit und die ineffizientere Verbrennung der Motoren bei kalten Temperaturen und der damit verbundene erhöhte Schadstoffausstoß (108). Kalte Außentemperaturen erhöhen so den Ausstoß von anthropogenem Feinstaub in einer Stadt wie Berlin.

Die Temperatur beeinflusst Emission und Umwandlung von Stickoxiden sowie die Zusammensetzung von Feinstaub (109). Durch UV-Strahlung über die Sonneneinstrahlung wird Ozon über seinen wichtigsten Vorläuferstoff Stickstoffdioxid ( $\text{NO}_2$ ) noch bodennah (schon in der Nähe der Abgasentstehung) gebildet. Das Stickstoffdioxid zerfällt dabei in Stickstoffmonoxid ( $\text{NO}$ ) und atomaren Sauerstoff, der sich sofort mit dem Luftsauerstoff zu Ozon ( $\text{O}_3$ ) umwandelt.

Flüchtige organische Stoffe, sogenannte volatile organic compounds (VOC), die bei hohen Temperaturen im Sommer vermehrt gebildet werden, führen zur Reaktion von Stickstoffmonoxid zu Stickstoffdioxid und somit wiederum zur Ozonbildung. Ozon kann andererseits durch Stickstoffmonoxid erneut abgebaut werden. Dies erklärt die Entstehung von Ozon durch eine photochemische Reaktion in der Nähe von Verbrennungsmotoren und die trotzdem geringere Ozonbelastung in der Stadt, weil das Ozon durch Stickstoffmonoxid wiederum umgewandelt werden kann (109).

Ozonwerte konnten aufgrund der auf diesen Parameter bezogen inkonstanten Messungen des BLUME-Netzwerkes in dem für die vorliegende Arbeit interessierenden Zeitraum allerdings nicht berücksichtigt werden. Der wichtigste Vorläuferstoff des Ozons, das  $\text{NO}_2$  wird in der Arbeit miterfasst.

Die Abhängigkeit der Luftschadstoffkonzentrationen von klimatischen, wetterabhängigen und topographischen Gegebenheiten konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden. Das österreichische Umweltbundesamt veröffentlichte dafür bereits 2007 eine Machbarkeitsstudie zur Berechnung der  $\text{PM}_{10}$ -,  $\text{PM}_{2,5}$ - und  $\text{NO}_2$ -Belastung in Österreich, einem bergreichen Land mit unterschiedlichen Mikroklimaverhältnissen (110). Darin wird beschrieben, dass die Konzentration vom

Ort und der Menge der Emission, vom Transport in der Atmosphäre, also von Luftbewegungen, von chemischen Umwandlungen und vom Ausfall aus der Atmosphäre (z.B. über Regen) abhängig ist.

Die Geländeform ist in manchen Gegenden entscheidend für die lokale Luftschadstoffkonzentration. In Tälern können sich Luftschadstoffe weniger gut ausbreiten und der Verdünnungseffekt ist in der Folge gering. Auf Bergspitzen dagegen oder über weiten freien Flächen kann sich die Schadstoffkonzentration schnell verringern. Dabei spielt für die österreichischen Verhältnisse die tagesabhängige Luftbewegung mit beispielsweise nächtlich hangabwärts gerichteter Luftströmung ebenfalls eine Rolle (110).

Berlin ist im Hinblick auf meteorologisch bedingte Schadstoffbelastung der Luft durch seine flache Topographie im Vergleich zu anderen deutschen Großstädten wie München, Stuttgart und auch Frankfurt am Main begünstigt.

Diese weisen im Vergleich zu Berlin häufigere Grenzwertüberschreitungen von  $\text{NO}_2$  ( $40\text{ug}/\text{m}^3$ ) auf, während Hamburg im Jahr 2019 ein ähnliches Maß an Grenzwertüberschreitungen wie Berlin aufwies (111).

International liegen deutsche Großstädte bezüglich ihrer Luftgüte innerhalb Europas im Mittelfeld. Norwegen hat die beste Luftqualität, während die osteuropäischen Staaten und Italien in den Großstädten (bis auf Rom) deutlich erhöhte Feinstaubkonzentrationen messen.

Die griechische Hauptstadt Athen liegt als europäische Hauptstadt auf dem letzten Platz der Luftqualität (112).

Peking rückte in den letzten Jahren hinsichtlich seiner häufigen Perioden von Smog mit hoher Luftschadstoffbelastung und der damit einhergehenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen in den Blickpunkt. Die  $\text{PM}_{10}$ -Konzentration lag dort beispielsweise im Jahr 2013 im Mittel bei  $108,1\text{ ug}/\text{m}^3$ , also bei einem Vielfachen des in Berlin gemessenen Wertes (113).

Aufgrund der meteorologischen Mitbedingung der Schadstoffkonzentrationen und auch aufgrund vorbeschriebener direkter Einflüsse des Wetters und insbesondere der Umgebungstemperatur auf die Herzinfarktmanifestation (114,115) wurden für

diese Studie Wetterdaten für die gesamte Einschussperiode des BHIR bis einschließlich 2016 erhoben. Diese wurden für den Studienzeitraum mit den Herzinfarktinzidenzen verknüpft.

Die Langzeitdokumentation der Wetterdaten wies die erwartbaren zyklischen Schwankungen von Sonnenscheindauer und Temperatur mit den Jahreszeiten auf. Bei der Betrachtung der Temperaturgraphik von 1999 bis 2016 lassen sich mehr oder weniger lange und ausgeprägte sommerliche Hitzeperioden identifizieren. Während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014 zeigen sich keine auffälligen Jahre mit extremen Ausreißertemperaturen. Das Jahr 2010 war nach den Daten von wetterkontor.de (97) ein etwas kühleres Ausnahmejahr (Jahresdurchschnittstemperatur 2010: 8,9°C, Durchschnitt 1999 – 2016 10,3 °C). Dies kann mit dem Vulkanausbruch in Island im Jahr 2010 und die durch die Eruptionswolke verminderte Sonneneinstrahlung begründbar sein. Für die Assoziation von Myokardinfarkten und Tagestemperatur ist eine erhöhte Inzidenz sowohl bei kalter Lufttemperatur, als auch bei extremer Hitze beschrieben.

Das insgesamt gemäßigte Berliner Klima am Übergang zwischen maritimem und kontinentalem Klima lässt vermuten, dass die Assoziation von Herzinfarkten mit extremer Hitze hier weniger deutlich sichtbar ist als die Assoziation mit kalten Tagestemperaturen, obwohl Berlin im vergangenen Jahr 2020 im Sommer das wärmste deutsche Bundesland war (97, 116,117).

Anhand von Daten des Augsburger Herzinfarktregisters wurde im Jahr 2019 postuliert, dass eine globale Erwärmung nur um 1,5°C statt um 3°C zu einer Vermeidung von 1082 hitzeassoziierten Myokardinfarkten pro Jahr führen könnte. In dieser Studie wurden auch mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Temperatur und Myokardinfarktinzidenz diskutiert. So wurde für extreme Temperaturen die Aktivierung der Thrombozyten sowie die Aktivierung der Gerinnung durch Dehydratation infolge von Hitze als Auslöser eines Myokardinfarktes vermutet. Ebenso wurde der Anstieg der Interleukin-6-Konzentration bei Extremtemperaturen als Entzündungsmediator und als indirekter Herzinfarktauslöser benannt (118). In einer Metaanalyse zeigte sich, dass die Exposition zu kaltem und sehr heißem Wetter zu einer Erhöhung der Myokardinfarktinzidenz führte (114). In der Zukunft kann angesichts der globalen Erwärmung der Lufttemperatur auch in Berlin die hitzeassoziierte

Herzinfarktverursachung eine größere Rolle spielen. In der vorliegenden Studie war eine solche Assoziation aber nicht nachweisbar.

Eine Studie aus England und Wales anhand des Myocardial Ischaemia National Audit Projects (MINAP) Registers konnte zeigen, dass der Abfall der mittleren Tagestemperatur um 1 Grad Celsius das Risiko, einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden innerhalb der folgenden 28 Tage um 2% steigen ließ (119).

Das Augsburger Herzinfarktregister veröffentlichte 2009 in der Fachzeitschrift Circulation eine Studie, bei der der Abfall der mittleren Tagestemperatur wie in der hier vorliegenden Arbeit in den Wintermonaten mit einer erhöhten Myokardinzidenz assoziiert war (120).

Am häufigsten treten in Berlin Nordwest- und Südwestwinde auf. Der Westwind trägt besonders im Winter mit höheren Geschwindigkeiten saubere und gut durchmischte Meeresluft in die Stadt. Insofern ist Berlin bezüglich des Auftretens von Perioden mit hoher Luftschadstoffbelastung im Vergleich zu anderen Städten begünstigt. Die selteneren Südost- und Ostwinde sind verantwortlich für die Hochdruckwetterlagen kontinentaler Luftmassen. Südöstliche Windrichtungen können den Feinstaubeintrag in Berlin sowohl aus natürlichen Quellen (verwehte Bodenbestandteile und Pollen), als auch aus anthropogenen Quellen (Landwirtschaft, Abgase) erhöhen. Zusätzlich sind Südostwindwetterlagen häufiger mit verschlechterten vertikalen Austauschbedingungen der Luftschichten und Temperaturinversion verbunden (121). Sogenannte Inversionswetterlagen begünstigen die Schadstoffkonzentration am Boden, es liegt wärmere Luft oberhalb der kälteren am Boden vorhandenen Luftschicht. Dadurch kommt zu einer Verringerung des Luftaustauschs. Inversionswetterlagen treten daher häufiger in Städten auf, die von Gebirge umgeben sind (z.B. Peking), in Berlin seltener (122).

Die Windrichtung wurde für diese hier vorliegende Studie nicht dokumentiert, da kein direkter Einfluss auf die Infarktinzidenz, sondern ein über die Schadstoffkonzentrationen und die Temperatur vermittelter Effekt antizipiert wurde.

Berlin-Mitte liegt im Urstromtal, während sich große Teile der Stadt über die Hochebene des Barnims und die des Teltows erstrecken (123). Geographisch liegen

so kaum Höhenunterschiede in Berlin vor, und es resultiert ein relativ homogenes Stadtklima. Stellenweise kann es jedoch durch die enge Bebauung zu starken Temperaturunterschieden kommen (124). In Berlin liegt die Niederschlagsmenge statistisch gesehen unterhalb der von München, Hamburg, oder Köln-Bonn. Im Jahr 2020 war Berlin das niederschlagsärmste Bundesland Deutschlands (103). Regen reduziert akut stark die Feinstaubbelastung der Luft (125).

In der vorliegenden Studie ließen sich kongruent mit den Erwartungen stark ausgeprägte positive Korrelationen zwischen Sonnenscheindauer und Tagestemperatur sowie der Tagestemperaturamplitude und signifikante schwache inverse Korrelationen zwischen Tagestemperatur, Sonnenscheindauer und allen Parametern der Luftschadstoffkonzentration (PM10 und NOx) nachweisen. Die Niederschlagsmenge war signifikant sehr schwach invers mit den Tageskonzentrationen von NOx und den Dreitagesdurchschnitt der Feinstaubbelastung (PM10) korreliert.

Zur Erhebung der Schadstoffkonzentrationen von NOx und PM10 in der Berliner Luft standen die Messwerte des an den regulatorischen Vorgaben zur Methodik der Luftgütemessung orientierten des BLUME-Netzwerkes zur Verfügung. Alle tagesgenauen Messwerte des Messzeitraumes von 18 Jahren von 1999 bis 2016 wurden im Rahmen der vorliegenden Studie tabellarisch erfasst. Die Messwerte weisen erhebliche lokale Schwankungen auf. Die vorliegende Studie übernahm die Systematik des BLUME-Netzwerkes und fasste die Schadstoffmesswerte über Messstellen am Stadtrand, in der Innenstadt und an Hauptverkehrsstraßen zusammen.

Neben diesen gruppierten Messwerten wurden zusätzlich gemittelte Werte über diese drei Messstationsgruppen in die statistischen Untersuchungen mit einbezogen. Die Luftschadstoffwerte wurden zum einen in stetigen Variablen erfasst, zum anderen wurden mit der 75%-Perzentile als Trennwert besonders hoch belastete Tage nominal definiert. Diese asymmetrische Dichotomisierung der Variablen trägt dem Konzept der Definition diskreter Grenzwerte für Schadstoffe Rechnung (126).

Hierbei ist es interessant, dass die Höchstwerte der NOx-Konzentrationen immer in Straßennähe gemessen werden. Überschreitungen der Grenzwerte für PM10 wurden

an allen nahe an Hauptverkehrsstraßen lokalisierten Messstationen gemessen. Beispielsweise kam es häufig zu Überschreitungen des PM 10-Grenzwerts von 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  an der Schildhornstraße, der Silbersteinstraße und der Frankfurter Allee. Allerdings konnten demgegenüber im Grunewald als Stadtrandgebiet ebenfalls (wenn auch in geringerer Häufigkeit) Überschreitungen der Feinstaubkonzentration anhand der offiziell publizierten Daten aus dem BLUME-Netzwerk (127) nachgewiesen werden. In Mitte als Innenstadtbezirk fanden sich (abseits der Hauptverkehrsstraßen) ebenfalls Überschreitungen, aber in geringerem Ausmaß als an den Hauptverkehrsstraßen. Auch Messstellen in Stadtrandbezirken wiesen Überschreitungen der PM10- oder (seltener) der  $\text{NO}_x$ -Grenzwerte auf (127). Mit zu bedenken ist, dass die stark befahrenen Hauptverkehrsstraßen zum Teil über weite Strecken auch durch die Stadtrandbezirke verlaufen.

Bei der Betrachtung der in dieser Studie errechneten Mittelwerte über alle Stationsgruppen ist zu beachten, dass die Messwerte der Hauptverkehrsstraßen mit zum Teil sehr hohen Werten in diese Mittelwerte einfließen. So lag die 75%-Perzentile in dieser Studie an den Hauptverkehrsstraßen für  $\text{NO}_x$  bei  $152\mu\text{g}/\text{m}^3$  und für PM10 bei  $36\mu\text{g}/\text{m}^3$ , für den Mittelwert über alle Stationsgruppen bei  $73\mu\text{g}/\text{m}^3$  bzw.  $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Die für diese Untersuchung errechneten Mittelwerte über alle Stationsgruppen sind daher nicht mit den vom Senat für den städtischen Hintergrund kalkulierten und noch anhand der Stadtgeographie modellierten mittleren Belastungen zu verwechseln.

Während des Studienzeitraumes der vorliegenden Untersuchung lag der mediane Tagesdurchschnittswert für  $\text{NO}_x$  im Innenstadtbereich bei  $30,6\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Damit lag im Innenstadtbereich die Stickoxidkonzentration unter dem europäischen Grenzwert von  $40\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dennoch wurden vereinzelt deutlich höhere Werte ermittelt. Ein Tagesdurchschnittswert von  $219\mu\text{g}/\text{m}^3$  trat als Maximum am 30.09.2011 auf. Im Stadtrandbereich (Median  $14,0\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) zeigten sich im Mittel erheblich niedrigere Werte.

Höchstwerte der  $\text{NO}_x$ -Konzentrationen wurden im Studienzeitraum an den Messstellen der Hauptverkehrsstraßen (Median  $116,2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) gemessen. Der Medianwert für  $\text{NO}_x$  über alle Stationsgruppen unter Einbeziehung der

Hauptverkehrsstraßen lag bei  $53,8\mu\text{g}/\text{m}^3$  mit punktuellen Maximalwerten bis  $240,7\mu\text{g}/\text{m}^3$  (am 21.01.2009).

Der mediane Tagesdurchschnittswert für die PM<sub>10</sub>-Belastung im Innenstadtbereich lag bei  $21,3\mu\text{g}/\text{m}^3$  und damit deutlich unter dem europäischen Grenzwert für PM<sub>10</sub> von  $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Einzelne Werte lagen jedoch erheblich darüber. Das Maximum wurde mit  $127,0\mu\text{g}/\text{m}^3$  am 26.01.2010 gemessen. Im Stadtrandbereich lagen die Werte niedriger (Median  $17,3\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), der Unterschied zur Innenstadt war jedoch weniger stark ausgeprägt als für NO<sub>x</sub>.

Dies verweist auf die unterschiedlichen Schadstoffquellen mit einerseits auch natürlichem Feinstaubeintrag und andererseits dem Beitrag von Holzfeuerungen und Kaminöfen zur PM<sub>10</sub>-Belastung. Auch für PM<sub>10</sub> waren die an Hauptverkehrsstraßen gemessenen Werte am höchsten (Median  $26,8\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Punktuelle Höchstwerte lagen bei bis zu  $240,8\mu\text{g}/\text{m}^3$  (am 01.01.2009). Der Medianwert für PM<sub>10</sub> über alle Stationsgruppen unter Einbeziehung der Hauptverkehrsstraßen lag im Studienzeitraum bei  $21,9\mu\text{g}/\text{m}^3$  mit diskreten Maxima bis  $156,5\mu\text{g}/\text{m}^3$  (wiederum am 1.1.2009). Die erhöhten kurzzeitigen Schadstoffbelastungen durch das jährliche Feuerwerk zum Neujahrstag sind klar erkennbar.

Die Darstellung des Langzeitverlaufes der tagesbezogenen NO<sub>x</sub>-Luftkonzentration in Berlin (gemittelt über alle Stationsgruppen) zeigt eine gut sichtbare Reduktion dieses Luftschadstoffes von 1999 bis 2008.

In der Innenstadt in Berlin wurde am 1.1.2008 eine Umweltzone eingerichtet. Die Senatskanzlei berichtete in einer Pressemitteilung von 2009, dass durch die Umweltzone ca. 24 Prozent weniger Rußpartikel und 14 Prozent weniger Stickoxide durch Straßenverkehr in Berlin freigesetzt wurden (128, 129).

Die Langzeitdarstellung der PM<sub>10</sub>-Tageswerte zeigte im Vergleich zum NO<sub>x</sub> eine etwas weniger regelmäßige zyklische Schwankung mit Hochbelastungsperioden im Winter und regelmäßigen diskreten Maxima zum Jahreswechsel sowie wechselnd ausgeprägten höher belasteten Perioden während des übrigen Jahres. Dem Ausbruch des isländischen Vulkans Eyjafjallajökull mit Eruptionen von Ende März bis Ende Mai 2010 ist zwar eine Minderung der Jahresdurchschnittstemperatur dieses Jahres, nicht aber eine erhöhte Feinstaubkonzentration zuzuschreiben.

Die Feinstaubemission von Kraftfahrzeugen verminderte sich in den Jahren 1989-2009 um 80%. Das ist vor allem auf die Reduktion der Rußemission zurückzuführen, die um 50% gesenkt werden konnte. Der Straßenverkehr ist diejenige einzelne Schadstoffquelle, die am meisten zur PM10-Belastung in Berlin beiträgt (127,128).

Die Abnahme der Feinstaubkonzentration bis etwa 2009 ist auch aus der in dieser Studie explorativ von 1999 bis 2016 dargestellten Verteilung der PM10-Tageswerte über alle Stationsgruppen nachzuvollziehen.

Während des eigentlichen Studienzeitraumes von 2008 bis 2014 ist keine systematische Abnahme mehr sichtbar.

Zur Quantifizierung der Herzinfarktinzidenz konnten wir für diese Untersuchung auf Daten des Berliner Herzinfarktregisters zurückgreifen. Dieses auf Krankenhausdaten basierte Qualitätsregister dokumentiert die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit einem Schmerzbeginn von maximal 24h vor der Krankenhausaufnahme. Es berichtet also nicht alle tatsächlich stattgehabten Herzinfarktereignisse, sondern in erster Linie diejenigen, bei denen prozedural schnelles und sicheres Handeln die Prognose der Patienten entscheidend bestimmt. Aufgrund des scharfen Einschlusskriteriums ist aber eine vergleichsweise sehr genaue zeitliche Zuordnung der Herzinfarktereignisse möglich.

Dies kann als bedeutsamer Vorteil im Vergleich zu Registern aus Routinedaten angesehen werden, die eine hoch aufgelöste Zuordnung zum Symptombeginn nicht erlauben.

Während des Studienzeitraumes von 2008 bis 2014 war die Gruppe einschließender kardiologischer Kliniken konstant, so dass die repräsentierte Grundgesamtheit trotz des selektiven Einschlusskriteriums als ebenfalls konstant angenommen werden konnte. Insofern war für den Studienzeitraum die Betrachtung und methodische Behandlung des BHIR als epidemiologisches Register möglich. Ein weiterer Vorteil des BHIR als anhand der Einschlussbasis des Einschlusszeitraumes sehr umfangreichem und traditionsreichem Herzinfarktregister in Deutschland war die sehr große Fallzahl, die allein für den Studienzeitraum 17873 Herzinfarktbehandlungsfälle mit exakt dokumentiertem Symptombeginn umfasste und so die Möglichkeit

eröffnete, auch prozentual gering ausgeprägte auf Prädiktoren bezogene Variationen der Inzidenz zu identifizieren.

In früheren Studien zur Assoziation von Herzinfarkten und Luftschadstoffbelastung konnten meist nur deutlich geringere Fallzahlen eingeschlossen werden. Zudem wurden teils nur einzelne Schadstoffe berücksichtigt und es erfolgte nicht durchgehend eine Adjustierung für die Tagestemperatur (83).

Das klassische Risikofaktorenkonzept der Atherosklerose schließt die Belastung durch Luftschadstoffe als begünstigende Faktoren für Herzinfarkte nicht ein. Dennoch sind multiple pathophysiologische Konzepte publiziert, wie Luftschadstoffe, meist vermittelt über lokale und/oder systemische Inflammation bzw. oxidativen Stress und veränderte Signaltransduktion atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen können. (75,130,131,132).

Folgen der Langzeitexposition gegenüber Luftschadstoffen werden seit langem diskutiert. Die im Jahr 2020 in der Fachzeitschrift LANCET publizierte PURE-Studie (133) untersuchte prospektiv eine große Kohorte von 155722 Individuen aus 21 verschiedenen Ländern im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren für Krankheit und Tod durch Herz-Kreislaufkrankungen und postulierte, dass mehr als 13% der kardiovaskulären Erkrankungen weltweit auf Luftverschmutzung zurückgehen. Hierbei wurde die Bedeutung von Feuerstellen im oder direkt am Haus betont. Die Autoren kalkultierten, dass ein Anstieg der PM<sub>2,5</sub>-Inzidenz um 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  mit einer Steigerung der Myokardinfarktinzidenz um 3% einhergeht.

In einer dänischen Kohortenstudie wurden bereits im Jahr 2017 Assoziationen zwischen der Langzeitexposition gegenüber NO<sub>2</sub> und PM<sub>10</sub> und der Myokardinfarktinzidenz in univariaten Analysen gefunden (134). Aus dem Worcester-Heart-Attack-Project wurde im Jahr 2013 ebenfalls eine Begünstigung von Herzinfarkten durch Langzeitexposition gegenüber Feinstaub (hier: PM<sub>2,5</sub>) berichtet. In dieser Arbeit wurde zugleich darauf hingewiesen, dass bei der Auswertung von Feinstaubexposition regionale und lokale Messwerte kombiniert werden sollten (135).

Es ist hierbei einerseits zu bedenken, dass Menschen mit Wohnsitz am Stadtrand im Alltag durch Berufstätigkeit und andere Alltagsaktivitäten sehr wahrscheinlich nicht ausschließlich den Stadtrandbedingungen gegenüber exponiert sind. Zum anderen

verlaufen Hauptverkehrsstraßen mit sehr hoher lokaler Schadstoffbelastung auch durch Stadtrandgebiete. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verweisen ebenfalls darauf, dass eine messgruppenübergreifende Kombination der Schadstoffwerte mögliche erkrankungsbezogene Assoziationen enger reflektiert als regional dem Wohnbereich zugeordnete Messwerte.

Bezogen auf längerfristige Luftschadstoffexposition und Herzinfarktereignisse liegen ebenfalls wissenschaftliche Vorbefunde vor. Beim ESCAPE-Projekt wurde anhand einer Population von 100166 Menschen aus verschiedenen europäischen Ländern (Finnland, Schweden, Dänemark, Deutschland und Italien) über den Zeitraum von 2008 bis 2012 die Myokardinfarktinzidenz untersucht und in Bezug zur mittleren jährlichen Feinstaubbelastung gesetzt. Hierbei war ein jährlicher Anstieg um durchschnittlich  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  PM10 als Langzeitexposition assoziiert mit einem 12%igen Anstieg des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis (136).

Im Jahr 2020 wurde eine ebenfalls groß angelegte Untersuchung zur Langzeitexposition gegenüber PM10 und  $\text{NO}_2$  im Hinblick auf die Myokardinfarktinzidenz aus der „Danish-Nurse-Cohort-Study“ von Cramer et al. veröffentlicht (86).

Der Einschluss dieser Kohorte begann in den frühen 1990er Jahren. Untersucht wurden 22887 Teilnehmerinnen der Kohorte, die einen Myokardinfarkt erlitten. Es konnte bei dieser Studie eine starke Assoziation zur Langzeitexposition von PM10 und dem Auftreten eines fatalen Myokardinfarktes gefunden werden, nicht jedoch für den überlebten Myokardinfarkt (86).

Bei der Bewertung der möglichen Einflussmechanismen der Luftschadstoffe auf den menschlichen Körper und die Entstehung von Atherosklerose ist als weiterer Punkt die Lebensdauer der einzelnen Luftschadstoffe zu berücksichtigen, welche neben der Schadstoffentstehung die zeitbezogene Wirkdosis bestimmt. Nagl et al. weisen auf die kurze Lebensdauer von  $\text{NO}_2$  im Vergleich zur langen Lebensdauer von Folgeverbindungen wie anderen Stickoxiden und Ozon hin, welches sehr langlebig ist. Aus  $\text{NO}_2$  entsteht in weniger als einem Tag Nitrat, welches wiederum ein wichtiger Bestandteil von langlebigem PM 10 sein kann. Im Unterschied zu  $\text{NO}_2$  kann

PM10 abhängig von Wind- und vertikalen Austauschverhältnissen über eine deutlich längere Zeit in der Luft überdauern (110).

Der tatsächliche Einfluss der Kurzzeitexposition gegenüber höheren Luftschadstoffkonzentrationen wie NO<sub>x</sub> und PM10 auf die Inzidenz von Myokardinfarkten ist wissenschaftlich nicht kongruent bestätigt.

Aufgrund der anerkanntermaßen stark modifizierenden individuellen klassischen Risikofaktoren (wie Hypercholesterinämie, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie), die nach den Interheart-Daten etwa 90% der Myokardinfarktinzidenz bedingen (50), zeigten sich häufig für schadstoffbezogene Prädiktoren nur schwache Assoziationen. Gut möglich ist, dass dies auch im Zusammenhang mit begrenzter statistischer Power aufgrund geringer eingeschlossener Fallzahlen zu sehen ist. Weiterhin sind lokale Unterschiede in den Schadstoffkonzentrationen bzw. in der Zusammensetzung der Feinstaubpartikel mit unterschiedlich toxischen Materialien zu berücksichtigen. Einzelne Studien konnten keine Assoziationen zwischen Luftschadstoffen und Myokardinfarkten feststellen.

Eine Studie über 772 Patienten mit Myokardinfarkt im Raum Boston, MA, USA fand eine Assoziation von Herzinfarktinzidenz und Feinstaub (137).

Hingegen erbrachte eine andere Untersuchung einer Forschergruppe unter Leitung derselben Erstautorin im Raum Augsburg im Jahr 2006 in einer Case-crossover-Studie über 691 Patienten zur PM<sub>2,5</sub>-Belastung und Herzinfarkten nach differenzierten Patienteninterviews keine signifikante Assoziation (138).

Auf der Basis solcher Arbeiten mit kleinen Fallzahlen und Exposition zu unterschiedlichen Luftschadstoffkonzentrationen und zum Teil nicht vergleichbarem Studiendesign wurde 2010 die Datenlage die Assoziation von Luftschadstoffen und Herzinfarktinzidenz als unsicher eingeschätzt (139).

Bei der HEAPPS-Studie von 2006, an der das deutsche KORA-Herzinfarktregister teilnahm, lagen auch in dem im Vergleich zu Berlin ländlichen Augsburger Gebiet während des dort gewählten Zeitraums noch höhere Durchschnittswerte von NO<sub>x</sub> und PM10 vor als in den Daten der vorliegenden Studie. In der HEAPPS-Studie wurden die Ergebnisse von fünf verschiedenen europäischen Städten zusammengefasst, so dass die Daten von 26854 Myokardinfarktpatienten

berücksichtigt werden konnten. Es zeigte sich eine deutliche Heterogenität der einzelnen Studien. Aussagekräftigere Ergebnisse fanden sich in dieser zusammengefassten Studie dann, wenn ausschließlich die als Poisson-Regression erfolgten Analysen mit Einschluss auch älterer Patienten über 74 Jahre berücksichtigt wurden. Eine schwache Korrelation wurde zwischen Feinstaubkonzentration und der Myokardinfarktinzidenz gefunden (140).

Dass allerdings der komplex zusammengesetzte Zigarettenrauch mit unter anderem Nikotin, NO<sub>x</sub> und Feinstaubpartikeln als Bestandteilen ein bedeutsamer Risikofaktor für die Entwicklung eines Myokardinfarktes ist, steht seit langem außer Frage, wie eine Veröffentlichung im Lancet von 1975 zeigt (141).

Eine weitere Studie aus Deutschland, die die Myokardinfarktinzidenz in Abhängigkeit der Luftschadstoffkonzentration betrachtete, berichtete retrospektiv in einem Case-Crossover-Design über 693 Patienten aus Jena von 2018. In dieser Studie konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen den tagesabhängigen NO<sub>2</sub>-Schwankungen und der Myokardinfarktinzidenz bei Pat. mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil festgestellt werden. Es zeigte sich bei einem Anstieg von 3-8% der Stickoxidkonzentration eine Verdopplung des Myokardinfarkttrisikos bei Patienten mit bereits vorliegender koronarer Mehrgefäßerkrankung.

Allerdings konnte in dieser Studie keine Assoziation zur PM<sub>10</sub>-Belastung dokumentiert werden (142).

Eine Studie des Belgischen STEMI-Registers mit mehr als 11000 dokumentierten STEMI-Patienten im Zeitraum von 2009 bis 2013, also im vergleichbarem Zeitraum wie in der hier vorliegenden Studie, zeigte, dass der Anstieg der PM<sub>2,5</sub>-Konzentration um 10µg/m<sup>3</sup> zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines STEMI am selben Tag um 2,8% führte. Der Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines STEMI nach Exposition zu PM<sub>2,5</sub> liegt in dem Rahmen, den auch die Daten der vorliegenden Studie nach Exposition zu PM<sub>10</sub> und NO<sub>x</sub> vermuten lassen. Bei Jüngeren zeigte sich eine stärkere Assoziation zwischen NO<sub>x</sub> und Myokardinfarkt (143).

Nach Betrachtung der Stärke bivariater Korrelationen in der vorliegenden Studie wurden für die Hauptanalyse der Regression der Herzinfarktinzidenz im Studienzeitraum auf Wetter- und Luftschadstoffdaten Mittelwerte über die Stationsgruppen ausgewählt. Für die NO<sub>x</sub>-Luftkonzentration war bivariat die zum Herzinfarkt ereignis tagesgleiche Konzentration hoch signifikant korreliert, während für die PM<sub>10</sub>-Werte die Durchschnittskonzentration der drei dem Herzinfarkt ereignis vorangehenden Tage hoch signifikant und am stärksten korreliert war. Für die Tagestemperatur erwiesen sich die tagesgleichen Werte als am höchsten invers korreliert. Die Sonnenscheindauer war ebenfalls bivariat invers mit der Herzinfarktinzidenz assoziiert.

Bei dem im Kapitel 4.4.3.1 beschriebenen Poisson-Regressionsmodell mit Integration auch von Vortageswerten und Schwankungswerten fanden sich unabhängige hoch signifikante positive Regressionen der Herzinfarktinzidenz auf die gemittelten NO<sub>x</sub>-Tagesmittelwerte und die Dreitagesdurchschnittswerte der PM<sub>10</sub>-Konzentration. Dagegen waren Vortageswerte und Schwankungswerte nicht signifikant assoziiert. Die Tagesmaximaltemperatur war hoch signifikant invers assoziiert, so dass wärmere Tagestemperaturen mit niedrigeren Infarktinzidenzen vergesellschaftet waren. Für Sonnenscheindauer und Niederschlagsmenge fanden sich keine signifikanten Assoziationen. Eine Assoziation der Myokardinzidenz mit der Sonnenscheindauer konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Eine schwedische auf den Daten des landesweiten schwedischen koronaren Care-Unit-Registers (SWEDEHEART) basierte Studie (144) mit 274029 dokumentierten Myokardinfarktpatienten berichtete im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit eine inverse Assoziation der Myokardinfarktinzidenz mit der Sonnenscheindauer. Diese Assoziation könnte zum Teil auf die speziellen regionalen Gegebenheiten in Schweden mit kürzeren Tagen im Winter zurückgeführt werden. Luftfeuchtigkeit und das Auftreten von Schnee zeigten keine Assoziation mit der Myokardinfarktinzidenz. Auch in unserer Arbeit konnte keine Korrelation mit Niederschlag gefunden werden. Die Tatsache, dass tagesgleiche NO<sub>x</sub>-Konzentrationen - und nicht Vortageswerte - signifikant mit Myokardinfarkten assoziiert waren, verweist auf einen schnell eintretenden pathophysiologischen Mechanismus und ist auch gut mit der kurzen Verweildauer dieses Schadstoffes in der Luft vereinbar (73,75, 144,145).

Nach den Daten unserer Studie erscheint es wahrscheinlich, dass für PM10-Feinstaub eine längere Einwirkdauer für die Entstehung eines schädlichen pathophysiologischen Effektes, zum Beispiel einer inflammatorischen Reaktion, erforderlich ist. Dies zeigt sich auch an den stärkeren Assoziationen, die in den Langzeitstudien gefunden werden (133,136).

Bei der HEAPPS-Studie zeigten sich heterogene Ergebnisse bezüglich der Assoziation von Myokardinfarktinzidenz und Belastung durch Feinstaub am selben Tag, am Vortag und an den drei Tagen vor dem Infarktereignis. Die Autoren begründeten dies mit den zum Teil geringen Fallzahlen. Dennoch assoziierte die Feinstaubbelastung am selben Tag an kalten Tagen mehr mit der Myokardinfarktinzidenz, während in der warmen Jahreszeit die Vortageswerte stärker mit der Myokardinfarktinzidenz assoziiert waren. In der Stadt Rom, die damals noch von einer stärkeren Luftschadstoffbelastung betroffen war, konnten innerhalb der HEAPPS-Studie starke Assoziationen zwischen PM10 und der Myokardinfarktsterblichkeit außerhalb des Krankenhauses festgestellt werden. Die Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen der Zeit, die im Straßenverkehr verbracht wurde und der Myokardinfarktinzidenz. Da viele ältere Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wurde vermutet, dass diese möglicherweise weniger Aktivitäten außerhalb der häuslichen Umgebung nachgingen. Weiterhin ist die Gruppe der älteren Patienten meist multimorbider, so dass die Feinstaubbelastung weniger ins Gewicht fällt in der Berechnung der Assoziation mit der Myokardinfarktinzidenz. Dies könnte neben der geringen Power der einzelnen Studien die nur niedrige Gesamtassoziation von 0,3-0,6% pro 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg des PM10 mit einem akuten Myokardinfarkt erklären. Weiterhin wurde die PM10 Belastung teilweise geschätzt und die Partikelanzahlkonzentration (PNC) berücksichtigt, so dass sich methodische Unterschiede der einzelnen Studien zeigen (140).

In der hier vorliegenden Studie mit vielen STEMI-Patienten und einem Altersmedian von 68 Jahren konnte auch in den meisten Inzidenzanalysen bei Subgruppen eine signifikante Assoziation zum gleitenden Dreitagesmittelwert von PM10 gesehen werden. Auch eine große Kohortenstudie wie die hier vorliegende ist zunächst nur geeignet, beobachtete signifikante Assoziationen zu berichten und kann keine sicher gültigen Aussagen zur Ursache-Wirkungs-Beziehungen machen.

Dass es sich bei der hier erstmals für Berlin nachgewiesenen signifikanten Assoziation von Luftschadstoffen und Herzinfarkten aber doch nicht um eine in ihrer Bedeutung unsichere Korrelation, sondern vermutlich um eine kausale Beziehung handelt, kann aus den vorliegenden Daten doch vermutet werden, da Herzinfarkte bei den sich ja regelhaft selbst mit Feinstaub und NO<sub>x</sub> belastenden Rauchern keine Assoziation zur zusätzlichen Exposition gegenüber den beiden gemessenen Luftschadstoffen aufwiesen.

Dies kann so interpretiert werden, dass die potentiell durch NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> induzierten Schädigungsmechanismen bei Rauchern ohnehin advers wirksam sind und so die Exposition gegenüber Luftschadstoffen aus der Umwelt keinen messbaren Schädigungseffekt mehr hat.

Die aus den Interquartilsabständen abgeleiteten Variationsbreiten der Herzinfarktinzidenz mit den Schadstoffwerten im einstelligen Prozentbereich (3,2% für NO<sub>x</sub>, 4,8% für PM<sub>10</sub> über drei Tage gemittelt) sind etwas geringer als vorberichtet, entsprechen in ihrer Größenordnung aber doch den Werten, die aus der PURE-Studie (133) und dem ESCAPE-Projekt (136) abgeleitet wurden.

Die inverse Assoziation der Tagesmaximaltemperatur war für alle Subkohorten nachweisbar, außer für Herzinfarkte bei Rauchern, die also auch nicht durch höhere Tagestemperaturen protegiert zu sein scheinen.

Insofern lassen sich die Vorbefunde der zahlreichen früheren Arbeiten zur Temperaturassoziation bestätigen.

Die Inzidenz von STEMIs spiegelte die Ergebnisse der Hauptanalyse wieder.

Zur Inzidenz der in ihrer Ätiologie etwas inhomogeneren NSTEMIs, die vermutlich zum Teil auch Typ-2-Myokardinfarkte ohne akute koronare Plaqueruptur beinhalten, war eine signifikante Assoziation der NO<sub>x</sub>-Konzentration, aber nur ein schwächerer Trend in Bezug auf PM<sub>10</sub> sichtbar.

Die Herzinfarktinzidenzregression bei Nichtrauchern entsprach der Hauptanalyse. Zusätzlich fand sich für diese Subgruppe eine Assoziation mit der Tagestemperaturamplitude und nicht nur mit den vorbeschriebenen Schadstoffkonzentrationen und der Tagesmaximaltemperatur. Dies kann auf die Bedeutung kühler Temperaturen am Morgen hinweisen, die sich trotz einer nachfolgend höheren Tagesmaximaltemperatur ungünstig auswirken können. Dies

passt zu einem publizierten Vorbefund aus dem Worcester-Projekt (146), in dem anhand von 4765 Herzinfarktpatienten ein Anstieg der Myokardinfarktrate in Abhängigkeit von Temperaturabfällen am selben Tag während der kalten Jahreszeit berichtet wurde.

Die Regressionsanalyse von Herzinfarkten bei Männern, die mehr als doppelt so häufig auftraten als bei Frauen, entsprach in ihrem Ergebnis der Hauptanalyse, während zu Herzinfarkten von Frauen zwar die bekannte Temperaturassoziation zu finden war, aber allenfalls mit schwachem Trend eine Luftschadstoffassoziation. Es ist gut möglich, dass durch die deutlich geringere Zahl von Herzinfarkten bei Frauen hier die Analyse zum Nachweis signifikanter schwacher Assoziationen nicht mehr ausreichend statistisch gepowert war.

Für Herzinfarkte von Patienten am oder unterhalb des Altersmedians waren hoch signifikante Assoziationen mit Luftschadstoffkonzentrationen ähnlich wie in der Hauptanalyse nachweisbar.

Dies war für Herzinfarkte bei Älteren (oberhalb des Medians) signifikant nur für NO<sub>x</sub>, für PM<sub>10</sub> aber nur als Trend zu zeigen. Neben statistischen Gründen (Power) wäre auch denkbar, dass ältere, nicht mehr erwerbstätige Menschen durch geringere Mobilität und geringerer Exposition gegenüber den Schadstoffkonzentrationen an Hauptverkehrsstraßen einem geringeren schadstoffbezogenen Risiko ausgesetzt sind (140).

Herzinfarkte bei Diabetikern waren in der Poisson-Regression wie in der Gesamtkohorte mit dem Drei-Vortagesdurchschnitt der PM<sub>10</sub>-Konzentration über alle Messstationsgruppen assoziiert, aber nicht (auch nicht als Trend) mit irgendeinem Parameter der NO<sub>x</sub>-Luftbelastung. Denkbar wäre, dass bei Diabetikern der durch NO<sub>x</sub> angestoßene Pathomechanismus bereits unabhängig von der NO<sub>x</sub>-Exposition aktiv ist, oder dass sie aus anderen Gründen für NO<sub>x</sub>-verursachte Gefäßschädigung nicht suszeptibel sind. Andere Studien zeigten ebenfalls eine schwächere Assoziation mit NO<sub>x</sub>. Eine Studie an STEMI-Patienten fand für Untergruppen mit mehr als drei kardiovaskulären Risikogruppen keine Assoziation zur NO<sub>2</sub>-Exposition, jedoch eine deutliche zu PM<sub>2,5</sub> (147).

Dagegen war für Nicht-Diabetiker in der vorliegenden Studie die Assoziation zu PM<sub>10</sub> nicht signifikant, allerdings doch als Trend sichtbar. Die Bedeutung der Kurzzeitexposition zu NO<sub>2</sub> unabhängig von anderen Luftschadstoffen auf die

Hospitalität und Mortalität wurde 2015 in einer Metaanalyse von Mills et al. (148) untersucht. Dabei zeigte sich eine klare Assoziation mit der Kurzzeitexposition, ähnlich den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, jedoch mit regional sehr unterschiedlichen Resultaten. Dies wurde zum Teil auf die Art der Exposition und die Mischung der vor Ort vorliegenden Luftschadstoffe zurückgeführt (148).

In einer Studie aus New York wurde die Zusammensetzung des PM<sub>2,5</sub>-Feinstaubs betont. Hierbei wurde festgestellt, dass nach Einführung von neuen Umweltmaßnahmen die STEMI-Inzidenz sogar stärker mit der PM<sub>2,5</sub>-Konzentration assoziiert war als vorher. Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass PM<sub>2,5</sub> aus moderneren Motoren möglicherweise mehr Radikale bindet oder aus mehr sekundärem organischem Kohlenstoff besteht (149). Eine amerikanische Studie zeigte, dass Frauen mit Diabetes eine sehr empfängliche Subgruppe für die adversen kardiovaskulären Effekte von Feinstaubpartikeln sind (150). Die Pathophysiologie ist hierzu noch nicht gänzlich geklärt. In einer interessanten Studie an jungen Menschen, die Nichtraucher und Nichtdiabetiker waren, konnte nachgewiesen werden, dass es nach Exposition zu PM<sub>2,5</sub> zu einem Anstieg von endothelialen Mikropartikeln (z.B. Annexin V/CD 41), Cytokinen und zu einer Suppression von pro-angiogenetischen Wachstumsfaktoren und einem Anstieg vom anti-angiogenetischem TNF-alpha sowie damit verbundener Apoptose dem programmiertem Zelltod, kam (151).

In zwei weiteren Regressionsanalysen wurden in der hier vorliegenden Studie die Herzinfarktinzidenz von Bewohnern der Außenbezirke in ihrer Assoziation zu Messwerten der Schadstoffmessstellen am Stadtrand und die Infarktinzidenz von Innenstadtbewohnern im Hinblick auf Messwerte der Innenstadtmessstellen untersucht. Bei diesen regional zugeordneten Analysen ergab sich kein differenzierteres Bild. Dem Trend nach waren die Regressionen mit denen der Hauptanalyse vergleichbar, aber weniger stringent. Zusätzlich signifikant wurde bei diesen Analysen die vortagesbezogene Messwertschwankung. Dieser Einzelbefund kann aber auch zufällig aufgetreten sein. Dass wohnortbezogene Messwertassoziationen nicht zu klareren Ergebnissen führten, kann einerseits der durch das Registerdesign bestimmte nicht sehr differenzierten und auf

Bezirksgrenzen orientierten Wohnortzuordnung zuzuschreiben sein, da eine genauere Zuordnung der Myokardinfarktpatienten aus Datenschutzgründen im Berliner Herzinfarktregister nicht möglich ist.

So wurde beispielsweise Reinickendorf als Außenbezirk geführt, was in vieler Hinsicht für die nördlichen Ortsteile und das dörfliche Lübars zutrifft, aber bezogen auf die Großsiedlung „Märkisches Viertel“ oder das südliche Reinickendorf weniger valide erscheint. Zum anderen ist der Wohnort nicht identisch mit dem Aufenthaltsort, und viele Menschen pendeln tagtäglich über Hauptverkehrsstraßen zu den Innenstadtbezirken. Insofern erscheint es plausibel, dass wie in der Arbeit von Madrigano et al. (135) über die Herzinfarktinzidenz in Worcester, Massachusetts, regional und lokal kombinierte Messwerte besser das expositionsbezogene Krankheitsrisiko reflektieren.

Die auf Hochinzidenztage bezogenen Vergleiche der Herzinfarktinzidenzen ergaben ein ähnliches Bild wie die Poisson-Regression der Hauptanalyse und der auf Subkohorten bezogenen Analysen mit Bezug auf stetige Schadstoffvariablen. An „hochbelasteten NO<sub>x</sub>-Tagen“ traten signifikant mehr Herzinfarkte und STEMIs auf als an weniger belasteten Tagen. Für NSTEMIs galt dies nur als schwacher Trend. „Über drei Tage „hochbelastete PM<sub>10</sub>-Tage“ waren mit höheren Herzinfarktinzidenzen (incl. STEMI/NSTEMI) verbunden.

Für Raucher ergaben sich wie zuvor keine Unterschiede und für diese Subkohorte erschien auch in dieser Analyse die Exposition gegenüber beiden Schadstoffen nicht relevant. Für Herzinfarkte bei Frauen fanden sich Trends, so dass die Ergebnisse am ehesten auf eine mangelnde Sensitivität der Analyse verwiesen.

Qualitativ vermittelt die Analyse nach Hochbelastungstagen das gleiche Bild wie die Poisson-Regression bei der Betrachtung der Gesamtmyokardinfarktinzidenz. Zuverlässige Grenzwerte sind aber aus diesen Ergebnissen unseres Erachtens nicht ableitbar.

## **6 Limitationen**

Stärken der vorliegenden Studie sind in der sehr hohen Zahl an Herzinfarktfällen mit genauer zeitlicher Zuordnung des Symptombeginns zu sehen. Diese beiden Charakteristika der Daten haben die Untersuchung und Identifikation kleiner auch

kurzzeitig nachzuweisender Schwankungen der Herzinfarktinzidenz in Bezug auf Wetterdaten und Luftschadstoffe erst ermöglicht. Als beobachtende Kohortenstudie unterliegt die Arbeit den typischen Limitationen eines Registers. Insbesondere können Fehlkorrelationen durch unbekannte und nicht erfasste Störgrößen nicht sicher ausgeschlossen werden. Allerdings verweist die Abwesenheit jeder Assoziation von Herzinfarktinzidenz und Luftschadstoffen isoliert bei Rauchern doch stark auf die Möglichkeit, dass tatsächlich die Luftschadstoffe NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> die Entstehung von Herzinfarkten ursächlich begünstigen.

## **7 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend weist diese Arbeit erstmalig auf der Basis von Daten des Berliner Herzinfarktregisters und des BLUME-Netzwerkes der Berliner Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz signifikante Assoziationen von tagesgleicher NO<sub>x</sub>-Belastung und im Durchschnitt über drei Tage erhöhter PM<sub>10</sub>-Belastung mit dem Auftreten von Herzinfarkten in Berlin nach. Zusätzlich bestätigt sie die Assoziation von Herzinfarkten mit kühleren Tagestemperaturen. Angesichts der Abwesenheit der Schadstoffassoziationen bei Rauchern erscheint nach den Daten dieser Untersuchung eine Verursachung von Herzinfarkten vermittelt durch die genannten Luftschadstoffe wahrscheinlich. Weitere pathophysiologische Untersuchungen zu Mechanismen der schadstoffvermittelten Gefäßschädigung, aber auch bereits weitere intensive Maßnahmen zur Reduktion der Schadstoffexposition der Bevölkerung in Berlin und anderen Großstädten erscheinen angesichts der vorliegenden Daten sinnvoll und nötig.

## 8 Literatur

- 1 World Health Organization (WHO). Health, environment and climate change: road map for an enhanced global response to the adverse health effects of air pollution: report by the Director-General. World Health Assembly, 71. World Health Organization (WHO). 2018
- 2 Pabst M, Hofer F. Deposits of different origin in the lungs of the 5,300-year-old Tyrolean Iceman. *Am J Phys Anthropol.* 1998; 107(1):1-12
- 3 Kylander ME, Weiss DJ, Kober B. Two high resolution terrestrial records of atmospheric Pb deposition from New Brunswick, Canada, and Loch Laxford, Scotland. *Sci Total Environ.* 2009; 407(5):1644-57
- 4 Reinhardt TE, Ottmar RD, Castilla C. Smoke impacts from agricultural burning in a rural Brazilian town. *J Air Waste Manag Assoc.* 2001; 51(3):443-50
- 5 Polivka BJ. The Great London Smog of 1952. *Am J Nurs.* 2018; 118(4):57-61
- 6 Bharadwaj P, Zivin JG, Mullins JT, Neidell M. Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(12):1475-1482
- 7 Clean Air Act United Kingdom 1956, unter: [https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1956/52/pdfs/ukpga\\_19560052\\_en.pdf](https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1956/52/pdfs/ukpga_19560052_en.pdf). Abgerufen am 12.05.21
- 8 Entwurf eines Gesetzes zum Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen, Geräusche, Erschütterungen und ähnliche Vorgänge – Bundes-Immissionsschutzgesetz BT-Drs. 7/179 vom 14. Februar 1973, S. 21 ff., 26 f
- 9 Umweltbundesamt.Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen 1990-2019, unter: [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018\\_02\\_14\\_em\\_entwicklung\\_in\\_d\\_trendtabelle\\_luft\\_v1.0.xlsx](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018_02_14_em_entwicklung_in_d_trendtabelle_luft_v1.0.xlsx). Abgerufen am 12.5.21
- 10 Verein Deutscher Ingenieure. VDI 3782 Blatt 7:2003-11 Umweltmeteorologie – Kfz-Emissionsbestimmung – Luftbeimengungen Berlin. Beuth Verlag. 2003
- 11 Schulz H, Karrasch S, Bölke G, Cyrus J, Hornberg C, Pickford R, Schneider A, Witt C, Hoffmann B. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit – Teil II. *Pneumologie.* 2019; 73(6):347-373

- 12 Umweltbundesamt. Quellen der Luftschadstoffe. 2019, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/emissionen-von-luftschadstoffen/quellen-der-luftschadstoffe>. Abgerufen am 08.06.21
- 13 European Commission. Council Directive 96/62/EC of 27. September 1996 on ambient air quality assessment and management, unter: <https://ec.europa.eu/environment/air/quality.htm>. Abgerufen am 08.06.21
- 14 Amtsblatt der Europäischen Union vom 11.06.2008: RICHTLINIE 2008/50/EG vom 21. Mai 2008 über Luftqualität und saubere Luft für Europa. 2008, unter: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32008L0050&qid=1419250736800&from=DEDES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32008L0050&qid=1419250736800&from=DEDES%20EUROPÄISCHEN%20PARLAMENTES%20UND%20DES%20RATES). Abgerufen am 14.08.2021
- 15 Tsai MY, Hoek G, Eeftens M, de Hoogh K, Beelen R, Beregszaszi T, Cesaroni G, Cirach M, Cyrus J, De Nazelle A, de Vocht F, Ducret-Stich R, Eriksen K, Galassi C, Grazuleviciene R, Grazulevicius T, Grivas G, Gryparis A, Heinrich J, Hoffmann B, Iakovides M, Keuken M, Krämer U, Künzli N, Lanki T, Madsen C, Meliefste K, Merritt AS, Mölter A, Mosler G, Nieuwenhuijsen MJ, Pershagen G, Phuleria H, Quass U, Ranzi A, Schaffner E, Sokhi R, Stempfelet M, Stephanou E, Sugiri D, Taimisto P, Tewis M, Udvardy O, Wang M, Brunekreef B. Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project. *Environ Int.* 2015;84:181-92.doi:10.1016/j.envint.2015.04.015.Epub 2015 Sep 3.PMID:26342569
- 16 Hüglin C. Zeitliche Entwicklung der NO<sub>2</sub>-Immissionen an verkehrsbelasteten städtischen Standorten. Bestimmung der direkten NO<sub>2</sub>-Emissionen des Strassenverkehrs durch Auswertung von langjährigen Immissionsdaten von zwei städtischen Messstationen in Zürich. Empa, Abteilung Luftfremdstoffe und Umwelttechnik in Dübendorf. (Aktualisierung des Berichts vom Juni 2012). 2016
- 17 World Health Organisation. WHO Working Group Report 2003. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. 2003, unter: <https://www.euro.who.int/data/assets/pdf/file/0005/112199/E79097.pdf>. Abgerufen am 14.08.21
- 18 Schneider A, Cyrus J, Breitner S, Kraus U, Peters A, Diegmann V, Neunhäuserer. Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland, Abschlussbericht, überarbeitete Version (Februar 2018) Umweltforschungsplan des

Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit.  
2018

- 19 Umweltbundesamt. Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen 1990-2016. Endstand 14.02.2018, unter: [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018\\_02\\_14\\_em\\_entwicklung\\_in\\_d\\_trendtabelle\\_luft\\_v1.0.xlsx](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018_02_14_em_entwicklung_in_d_trendtabelle_luft_v1.0.xlsx). Abgerufen am 21.06.2021
- 20 Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union. Richtlinie 2008/50/EG über Luftqualität und saubere Luft in Europa vom 21.Mai 2008, unter: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:152:0001:0044:de:PDF>. Abgerufen am 07.09.2021
- 21 Schulz H, Karrasch S, Bölke G, Cyrus J, Hornberg C, Hornberg C, Pickford R, Schneider A, Witt C, Hoffmann B. Positionspapier: Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit 2018. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.v.2018.
- 22 Umweltbundesamt. Aus welchen Quellen stammt Feinstaub, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/service/uba-fragen/aus-welchen-quellen-stammt-feinstaub>. Abgerufen am 08.06.21
- 23 Jörß W, Handke V. Emissionen und Maßnahmenanalyse Feinstaub 2000-2020. Forschungsbericht 204 42 202/2. UBA-FB 000965. Umweltbundesamt. 2007
- 24 Schwarze PE, Ovreik J, Låg M, Refsnes M, Nafstad P, Hetland RB, Dybing E. Particulate matter properties and health effects: Consistency of epidemiological and toxicological studies. Hum Exp Toxicol. 2006; 25(10):559-79
- 25 Umweltbundesamt. Feinstaubkonzentrationen in Deutschland. 2020, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/feinstaub-belastung#uberschreitungssituation>. Abgerufen am 11.04.2021
- 26 Heinrich J. Non allergic respiratory morbidity improved along with a decline of traditional air pollution levels: a review. Eur Respir J 2003; 21: Suppl. 40, 64s–69s
- 27 Umweltbundesamt. Schwefeldioxid-Emissionen, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/luftschadstoff-emissionen-in->

deutschland/schwefeldioxid-emissionen#entwicklung-seit-1990. Abgerufen am 24.04.2021

- 28 Busch MA, Kuhnert R, Robert Koch-Institut, Berlin. 12-Monatsprävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland-Gesundheit in Deutschland aktuell. *Journal of Health Monitoring* 2017 2(1).DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-009
- 29 Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen. 2019, unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung\\_language=de&query=Todesursachen#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=Todesursachen#abreadcrumb). Abgerufen am 09.04.2021
- 30 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334. Epub 2016 Aug 14. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019; 40(2):189. PMID: 27523477
- 31 Bonnefoy E, Kirkorian G. La mortalité des syndromes coronariens aigus [Mortality of myocardial infarction]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011;60(6):311-6. French. doi: 10.1016/j.ancard.2011.10.001. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22075191.
- 32 Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998-1006. doi: 10.1001/2012.jama.11348. PMID: 22928184
- 33 Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med*. 2014;127(9):807-12. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.015. Epub 2014 May 5. PMID: 24811552
- 34 Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2003;361(9360):847-58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12712-2. PMID: 12642064
- 35 Maier B, Thimme W, Schoeller R, Fried A, Behrens S, Theres H. Berlin Myocardial Infarction Registry. Improved therapy and outcome for patients with acute myocardial infarction--data of the Berlin Myocardial Infarction Registry from 1999 to 2004. *Int J Cardiol*. 2008;130(2):211-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.08.043. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061689.

- 36 Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart Journal* 2017;38:774-784
- 37 Statistisches Bundesamt: Zahlen und Fakten, unter: [www.destatis.de/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen](http://www.destatis.de/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen), aufgerufen am 11.4.21
- 38 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18):2231-2264
- 39 The Joint European Society of Cardiology, American College of Cardiology Committee (2000). Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513
- 40 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-177
- 41 Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, Michael A. Borger, Carlos Brotons, Derek P. Chew, BarisGencer, GerdHasenfuss, KeldKjeldsen, Patrizio Lancellotti, Ulf Landmesser, Julinda Mehilli, Debabrata Mukherjee, Robert F. Storey, Stephan Windecker. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(3):267–315

- 42 Moscarella E, Brugaletta S, Sabaté M. Latest STEMI treatment: a focus on current and upcoming devices. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(11):807-817. doi: 10.1080/17434440.2018.1538778. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30343595
- 43 Chevalier B. Primary PCI: A Drug-Eluting Stent, What Else? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2585-2587. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.037. PMID: 31753203
- 44 Fordyce CB, Al-Khalidi HR, Jollis JG, Roettig ML, Gu J, Bagai A, Berger PB, Corbett CC, Dauerman HL, Fox K, Garvey JL, Henry TD, Rokos IC, Sherwood MW, Wilson BH, Granger CB. STEMI Systems Accelerator Project. Association of Rapid Care Process Implementation on Reperfusion Times Across Multiple ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Networks. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(1):e004061. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004061. PMID: 28082714; PMCID: PMC6561112
- 45 Squire BT, Tamayo-Sarver JH, Rashi P, Koenig W, Niemann JT. Effect of prehospital cardiac catheterization lab activation on door-to-balloon time, mortality, and false-positive activation. *Prehosp Emerg Care*. 2014;18(1):1-8. doi: 10.3109/10903127.2013.836263. PMID: 24329031
- 46 Karam N, Bataille S, Marijon E, Giovannetti O, Tafflet M, Savary D, Benamer H, Caussin C, Garot P, Juliard JM, Pires V, Boche T, Dupas F, Le Bail G, Lamhaut L, Laborne F, Lefort H, Mapouata M, Lapostolle F, Spaulding C, Empana JP, Jouven X, Lambert Y; e-MUST Study Investigators. Identifying Patients at Risk for Prehospital Sudden Cardiac Arrest at the Early Phase of Myocardial Infarction: The e-MUST Study (Evaluation en Médecine d'Urgence des Stratégies Thérapeutiques des infarctus du myocarde). *Circulation*. 2016;134(25):2074-2083
- 47 Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group 2020. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42(14):1289–1367
- 48 Pollack CV, Amin A, Wang T, Deitelzweig S, Cohen M, Slattery D, Fanikos J, DiLascia C, Tudor R, Kaatz S. Contemporary NSTEMI management: the role

of the hospitalist. *HospPract* (1995). 2020;48(1):1-11. doi: 10.1080/21548331.2020.1701329. Epub 2020 Feb 20. PMID: 31815570

- 49 Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947. doi: 10.1371/journal.pone.0007947. PMID: 19956773; PMCID: PMC2776353
- 50 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952
- 51 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9. PMID: 18997196
- 52 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22. doi: 10.1001/jama.279.20.1615. PMID: 9613910
- 53 Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach KW, Mathes P, Predel HG, Sauer G, von Schacky C, schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thiery J, Wirth A. Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –Herz- und Kreislaufforschung e.V. 2007, unter: <https://leitlinien.dgk.org/2007/risikoadjustierte-praevention-von-herz-und-kreislaueferkrankungen>
- 54 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema EM, Muñoz D, Smith Jr SC, Virani SS, Williams Sr KA, Yeboah J, Ziaeian B 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646

- 55 Dugani SB, Murad W, Damilig K, Atos J, Mohamed E, Callachan E, Farukhi Z, Shaikh A, Elfatih A, Yusef S, Hydoub YM, Moorthy MV, Mora B, Alawadhi A, Issac R, Saleh A, Al-Mulla A, Mora S, Alsheikh-Ali AA. Premature Myocardial Infarction in the Middle East and North Africa: Rationale for the Gulf PREVENT Study. *Angiology*. 2020;71(1):17-26. doi: 10.1177/0003319719849737. Epub 2019 May 26. PMID: 31129986; PMCID: PMC6878147
- 56 Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(12):925-32. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01888.x. PMID: 18036028
- 57 Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH, Hitchon C, Pascual-Ramos V, Kitis GD; Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1102-1110. doi: 10.1093/rheumatology/kex038. PMID: 28339992; PMCID: PMC5850220
- 58 Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, Denti S, Galderisi M, Ganau A, Germanò G, Innelli P, Paini A, Perlini S, Salvetti M, Zacà V; Gruppo di Studio Ipertensione e Cuore, Societa' Italiana di Cardiologia. Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(3):194-202. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283511ee2. PMID: 22317927
- 59 Janhsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie, Heft 43, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut, Berlin 2008
- 60 Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):516-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13563. PMID: 24493081
- 61 Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndrome: the pathologist's view. *Eur Heart J* 2013;34:719-728.
- 62 Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of internal medicine*. 2014; 276(6):618-632

- 63 Burke A: Pathophysiology of acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. 2007;91(4):553-572
- 64 Miteva K, Madonna R, De Caterina R, Van Linthout S. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2018;22:1537-1891(17).doi: 10.1016/j.vph.2018.04.006. Epub ahead of print. PMID: 29684642
- 65 Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RD. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355
- 66 Ross R: Atherosclerosis- and inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26
- 67 Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Long ev*. 2019;8563845. doi: 10.1155/2019/8563845. PMID: 31354915; PMCID: PMC6636482
- 68 Eble J. A., Niland S. The extracellular matrix of blood vessels. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15(12):1385–1400. doi: 10.2174/13816120978784675
- 69 Minar E. Kongreßbericht: Neues zur Atherothrombose , *Journal für Kardiologie-Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen*. 2004;11(10):423-424
- 70 Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052
- 71 Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, Grechko AV, Orekhov AN. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(11):1153-1165. doi: 10.1007/s00109-017-1575-8. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28785870
- 72 Miteva K, Madonna R, De Caterina R, Van Linthout S. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2018;17:1537-1891 . doi: 10.1016/j.vph.2018.04.006. Epub ahead of print. PMID: 29684642

- 73 Münzel T, Gori T, Al-Kindi S, Deanfield J, Lelieveld J, Daiber A, Rajagopalan S. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J*. 2018;39(38):3543-3550. doi: 10.1093/eurheartj/ehy481. PMID: 30124840; PMCID: PMC6174028
- 74 Salimi S, Yanosky JD, Huang D, Montessor-Lopez J, Vogel R, Reed RM, Mitchell BD, Puett RC. Long-term exposure to particulate air pollution and brachial artery flow-mediated dilation in the Old Order Amish. *Environ Health*. 2020;19(1):50. doi: 10.1186/s12940-020-00593-y. PMID: 32410621; PMCID: PMC7222318
- 75 Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, Aguinaldo JG, Fayad ZA, Fuster V, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005;294(23):3003-10. doi: 10.1001/jama.294.23.3003. PMID: 16414948
- 76 Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter air pollution and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(5):291-300. doi: 10.1007/s11883-010-0122-7. PMID: 20617466
- 77 Künzli N, Perez L, von Klot S, Baldassarre D, Bauer M, Basagana X, Breton C, Dratva J, Elosua R, de Faire U, Fuks K, de Groot E, Marrugat J, Penell J, Seissler J, Peters A, Hoffmann B. Investigating air pollution and atherosclerosis in humans: concepts and outlook. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53(5):334-43. doi: 10.1016/j.pcad.2010.12.006. PMID: 21414468
- 78 Pope CA III, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*. 2006;114(23):2443-2448,17101851
- 79 D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, Agabiti N, Fusco D, Michelozzi P, Perucci CA. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology*. 2003;14(5):528-535,14501267
- 80 Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, Cassee FR, Donaldson K, Boon NA, Badimon JJ, Sandstrom T, Blomberg A, Newby DE. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3043-3051,18952612
- 81 Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*. 1997;349(9065):1582-1587,9174559

- 82 Bouthillier L, Vincent R, Goegan P, Adamson IY, Bjarnason S, Stewart M, Guénette J, Potvin M, Kumarathasan P. Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *Am J Pathol.* 1998;153(6):1873-1884. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65701-X. PMID: 9846977; PMCID: PMC1866316.
- 83 Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, Périer MC, Marijon E, Vernerey D, Empana JP, Jouven X. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(7):713-21. doi: 10.1001/jama.2012.126. PMID: 22337682
- 84 Wang M, Hou ZH, Xu H, Liu Y, Budoff MJ, Szpiro AA, Kaufman JD, Vedal S, Lu B. Association of Estimated Long-term Exposure to Air Pollution and Traffic Proximity With a Marker for Coronary Atherosclerosis in a Nationwide Study in China. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e196553. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6553. PMID: 31251382; PMCID: PMC6604100.)
- 85 Hennig F, Geisel MH, Kälsch H, Lucht S, Mahabadi AA, Moebus S, Erbel R, Lehmann N, Jöckel KH, Scherag A, Hoffmann B; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Air Pollution and Progression of Atherosclerosis in Different Vessel Beds-Results from a Prospective Cohort Study in the Ruhr Area, Germany. *Environ Health Perspect.* 2020;128(10):107003. doi: 10.1289/EHP7077. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017176; PMCID: PMC7535085:Hennig et al.)
- 86 Cramer J, Jørgensen JT, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Prescott E, Ketzel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Myocardial Infarction: A Danish Nurse Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2020;128(5):57003. doi: 10.1289/EHP5818. Epub 2020 May 6. PMID: 32438827; PMCID: PMC7263451.
- 87 Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, Balakrishnan K, Brunekreef B, Dandona L, Dandona R, Feigin V, Freedman G, Hubbell B, Jobling A, Kan H, Knibbs L, Liu Y, Martin R, Morawska L, Pope CA 3rd, Shin H, Straif K, Shaddick G, Thomas M, van Dingenen R, van Donkelaar A, Vos T, Murray CJL, Forouzanfar MH. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6. Epub

2017 Apr 10. Erratum in: Lancet. 2017;389(10087):e15. Erratum in: Lancet. 2018 Apr 21;391(10130):1576. PMID: 28408086; PMCID: PMC5439030

- 88 Schuler J, Maier B, Behrens S, Thimme W. Present treatment of acute myocardial infarction in patients over 75 years-data from the Berlin Myocardial Infarction registry (BHIR). Clin Res Cardiol.2006;95(7):360-7
- 89 Maier B, Behrens S, Graf-Brothe C, Kuckuck H, Roehnisch JU, Schoeller RG, Schuehlen H, Theres HP. Time of admission, quality of PCI care, and outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction.Clin Res Cardiol.2010;99(9):565-72
- 90 Flynn M, Barrett C, Cosio F, Gitt A, Wallentin L, Kearney P, Lonergan M, shelley E, Simoons M. The Cardiology Audit and Registration Data Standards, CARDS, European data standards for clinical cardiology practice. European Heart Journal. 2005;26 (3):308-313
- 91 Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister e.V. Erhebungsbögen, unter: <https://herzinfarktregister.de/erhebungsboegen/>. Abgerufen am 14.08.21
- 92 Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz. Wie gut ist die Berliner Luft? Messung der Luftqualität. Bewertung der Luftqualität, unter: <https://www.berlin.de/sen/uvk/umwelt/luft/luftqualitaet/>. Abgerufen am 14.08.21
- 93 Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz. Beschreibung des Messnetzes, unter: <https://www.berlin.de/sen/uvk/umwelt/luft/luftqualitaet/berliner-luft/messnetz>. Abgerufen am 17.6.21
- 94 Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz. Warum wir messen, wo wir messen, unter: <https://www.berlin.de/sen/uvk/umwelt/luft/luftqualitaet/berliner-luft/warum-wir-messen-wo-wir-messen>. Abgerufen am 14.08.21
- 95 Kinney PL. Interactions of Climate Change, Air Pollution, and Human Health.Curr Environ Health Rep. 2018;5(1):179-186. doi: 10.1007/s40572-018-0188
- 96 Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. Heart. 2009; 95(21):1760-9. doi: 10.1136/hrt.2009.175000

- 97 WetterKontor GmbH, vertreten durch Jürgen Schmidt. Monats- und Jahreswerte für Deutschland, unter: <https://www.wetterkontor.de/de/wetter/Deutschland/Monatswerte-station.asp/>. Abgerufen am 21.5.21
- 98 MeteoGroup Wetterstationen, unter [wetterstationen.meteo-media.de](http://wetterstationen.meteo-media.de). Zuletzt abgerufen am 14.08.21
- 99 Fachbereich Umweltmesstechnik. VDI-Richtlinie 2066 (Blatt 1): Messen von Partikeln - Staubmessung in strömenden Gasen - Gravimetrische Bestimmung der Staubbelastung definiert. Particulate matter measurement - Dustmeasurement in flowing gases – Gravimetric determination of dustload, VDI/DIN Kommission Reinhaltung der Luft (KRdL). Normenausschuss. 2021
- 100 Laskus L, Bake D. Erfahrungen bei der Korngrößenanalyse von Luftstäuben mit dem Andersen-Kaskadenimpaktor. In: Staub – Reinhalt. Luft. 36, Nr. 3, 1976, ISSN 0949-8036, S. 102–106
- 101 v. Stülpnagel A, Kaupp H, Nothard R, Herzog H, Klühs K, Krüger, S, Leuchte R, Pfau WD, Preuß J, Preuß M, Rösner G, Schacht M, Stock B, Ulrich E. Jahresbericht 2008: Die Luftqualität in Berlin im Jahr 2008. Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz-Presse- und Öffentlichkeitsarbeit. Berlin. 2009.
- 102 Wollschläger D. Regressionsmodelle für kategoriale Daten und Zähldaten. In: Grundlagen der Datenanalyse mit R. Statistik und ihre Anwendungen. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. 2014, unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-45507-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-662-45507-4_8)
- 103 Breitkopf A. Niederschlag im Jahr 2020, nach Bundesländern, veröffentlicht am 4.1.21, unter: [www.statista.de](http://www.statista.de). Abgerufen am 08.06.21
- 104 Martin Ittershagen. Feinstaubbelastung. Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU), dieses vertreten durch den Präsidenten des Umweltbundesamtes, veröffentlicht am 21.12.2020, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/feinstaub-belastung>. Abgerufen am 14.08.21
- 105 Gerharz J, Bendels MHK, Braun M, Klingelhöfer D, Groneberg DA, Mueller R. Particulate matter emissions of different brands of mentholated cigarettes. J Air Waste Manag Assoc. 2018;68(6):608-615. doi: 10.1080/10962247.2017.1417184. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29315025.

- 106 Wang C, Collins DB, Hems RF, Borduas N, Antiñolo M, Abbatt JPD. Exploring Conditions for Ultrafine Particle Formation from Oxidation of Cigarette Smoke in Indoor Environments. *Environ Sci Technol*. 2018;52(8):4623-4631. doi: 10.1021/acs.est.7b06608. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29601184.
- 107 Doherty RM, Heal MR, O'Connor FM. Climate change impacts on human health over Europe through its effect on air quality. *Environ Health*. 2017;16(Suppl 1):118. doi: 10.1186/s12940-017-0325-2. PMID: 29219103; PMCID: PMC5773909
- 108 Birgelen A. Wissensbasis Umwelt/Luft/Lärm. Der aktuelle Erkenntnisstand bezüglich der Entstehung von Lärm und Luftschadstoffen, der Erfordernis einer umweltbezogenen Verkehrsplanung, möglicher Handlungsansätze und Best Practice Beispiele. Zentrum für Integrierte Verkehrssysteme (ZIV), Institut an der Technischen Universität Darmstadt. 2008
- 109 Herenz P, Grunow K, Kaupp H, Clemen S, Kerschbaumer A : Luftgütemessdaten, Jahresbericht 2019. Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz.2019
- 110 Nagl C, Spangl W: Flächenhafte Darstellung von Luftschadstoffen, Report -0116. Umweltbundesamt Österreich. Wien 2007
- 111 Umweltbundesamt Deutschland, vertreten durch den Präsidenten Dirk Messner. Luftqualität 2020: Nur noch wenige Städte über Stickstoffdioxid-Grenzwert, veröffentlicht am 26.02.2021, unter: <https://www.umweltbundesamt.de/presse/pressemitteilungen/luftqualitaet-2020-nur-noch-wenige-staedte-ueber>. Abgerufen am 21.05.21
- 112 Europäische Umweltagentur, European Environment Agency. Air quality 2020. Feinstaub PM 2,5, PM 10, Stickstoffdioxid und Ozon. Daten von 2018, Air quality report 2020, unter: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report>
- 113 Zhang Q, Qi W, Yao W, Wang M, Chen Y, Zhou Y. Ambient Particulate Matter (PM<sub>2.5</sub>/PM<sub>10</sub>) Exposure and Emergency Department Visits for Acute Myocardial Infarction in Chaoyang District, Beijing, China During 2014: A Case-Crossover Study. *J Epidemiol*. 2014;26(10):538-545. doi: 10.2188/jea.JE20150209. Epub 2016 Apr 9

- 114 Sun , Chen C, Xu D, Li T. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2018;241:1106-1114. doi: 10.1016/j.envpol.2018.06.045. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30029319
- 115 Goerre S, Egli C, Gerber S, Defila C, Minder C, Richner H, Meier B. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):36-40
- 116 Burkhard Hofmeister. Die gemäßigten Breiten: insbesondere die kühlgemäßigten Waldländer (=Geographisches Seminar Zona I, Band 2). Westermann, Braunschweig. 1985, S. 14
- 117 Böhm U, Böttcher F, Deutschländer T, Friedrich A, Friedrich K, Fröhlich K, Früh B, Hoffmann K, Jochumsen K, Junghänel T, Klein B, Kreienkamp F, Löwe P, Malitz G, Möller J, Nischan I, Rauthe M, Schenk L, Schmidt T, Walther A, Wichura B. Deutscher Wetterdienst (DWD): Nationaler Klimareport. 4. Korrigierte Auflage, Deutscher Wetterdienst, Potsdam, Deutschland. 2020
- 118 Chen K, Breitner S, Wolf K, Rai M, Meisinger C, Heier M, Kuch B, Peters A, Schneider A. Projection of Temperature-Related Myocardial Infarction in Augsburg, Germany: Moving on From the Paris Agreement on Climate Change. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(31-32):521-527. doi: 10.3238/aerztebl.2019.0521. PMID: 31554538; PMCID: PMC6783625
- 119 Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression analysis of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) registry. *BMJ.* 2010;341:c3823. doi: 10.1136/bmj.c3823. PMID: 20699305; PMCID: PMC2919679.
- 120 Wolf K, Schneider A, Breitner S, et al. Air temperature and the occurrence of myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Circulation.* 2009; 120:735–742
- 121 Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umwelt Berlin, Entwurf Luftreinhalteplan 2011 bis 2017 für Berlin, unter: [https://www.berlin.de/luft/archiv/lrp\\_entwurf](https://www.berlin.de/luft/archiv/lrp_entwurf). Abgerufen am 13.07.21
- 122 Herold C : Inversionswetterlage: Was versteht man unter einer Inversionswetterlage? Wie entsteht diese und welche Auswirkungen hat sie? Deutscher Wetterdienst, Vorhersage- und Beratungszentrale

Offenbach, veröffentlicht am 20.01.2020, unter:  
<https://www.dwd.de/DE/wetter/themen/inversionswetterlage/>. Abgerufen am  
21.05.2021

- 123 Kai Lehmann. Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz:  
Alles Schiebung, unter: <https://www.berlin.de/sen/uvk/natur-und-gruen/naturschutz/ausstellungen/natuerlich-berlin/vom-ursprung-unserer-landschaft/alles-schiebung>. Abgerufen am 21.05.2021
- 124 Berliner Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umweltschutz.  
04.03 Bodennahe Windgeschwindigkeiten, Ausgabe 1995, Berliner  
Umweltatlas 1993/2001
- 125 Deutscher Wetterdienst. Regionale Wetterberatung Stuttgart.  
Feinstaub in der Luft-wie das Wetter die Luftqualität beeinflusst, unter:  
[https://www.stadtklimastuttgart.de/stadtklima\\_filestorage/download/luft/Hintergrund-zu-den-schadstoffrelevanten-KriteriendesDWD.pdf](https://www.stadtklimastuttgart.de/stadtklima_filestorage/download/luft/Hintergrund-zu-den-schadstoffrelevanten-KriteriendesDWD.pdf). Abgerufen am  
21.05.2021
- 126 Dieter H. Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte,  
Maßnahmenwerte-Aktuelle Definitionen und Höchstwerte., aktualisierte  
Fassung des Textes aus: Bundesgesundheitsbl 2009;52:1202-1206  
Umweltbundesamt Dessau-Roßlau. 2011
- 127 Senatsverwaltung für Stadtentwicklung. 03.11 Straßenverkehr-  
Emissionen und Immissionen. Ausgabe 2011, unter:  
[https://stadtentwicklung.berlin.de/umwelt/umweltatlas/e\\_text/kb311.pdf](https://stadtentwicklung.berlin.de/umwelt/umweltatlas/e_text/kb311.pdf).  
Abgerufen am 29.07.21
- 128 Herenz P, Grunow K, Kaupp H, Clemen S, Kerschbaumer A.  
Luftgütemessdaten. Jahresbericht 2010. Senatsverwaltung für Umwelt,  
Verkehr und Klimaschutz.2010
- 129 Dittmar ML. Wie wird die 2.Stufe der Umweltzone  
wirken?Senatskanzlei. Presse- und Informationsamt des Landes Berlin.  
Pressemitteilung vom 22.09.2009
- 130 Chen L.C., Nadziejko C. Effects of subchronic exposures to  
concentrated ambient particles(CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic  
plaque development in hyperlipidemic mice. Inhal.Toxicol. 2005;17:217-224
- 131 Donaldson K., Tran CL. Inflammation caused by particles and fibers.  
Inhal. Toxicol. 2002;14:5-27

- 132 Suwa T, Hogg J.C, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:935-942
- 133 Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, Brauer M, Kuttly VR, Gupta R, Wielgosz A, AlHabib KF, Dans A, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Lanas F, Oguz A, Kruger IM, Diaz R, Yusoff K, Mony P, Chifamba J, Yeates K, Kelishadi R, Yusufali A, Khatib R, Rahman O, Zatonska K, Iqbal R, Wei L, Bo H, Rosengren A, Kaur M, Mohan V, Lear SA, Teo KK, Leong D, O'Donnell M, McKee M, Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. Epub 2019 Sep 3. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10226):784. PMID: 31492503; PMCID: PMC8006904
- 134 Roswall N, Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Gammelmark A, Overvad K, Olsen A, Sørensen M. Long-term residential road traffic noise and NO<sub>2</sub> exposure in relation to risk of incident myocardial infarction - A Danish cohort study. *Environ Res.* 2017;156:80-86. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.019. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28334645
- 135 Madrigano J, Kloog I, Goldberg R, Coull BA, Mittleman MA, Schwartz J. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> and incidence of acute myocardial infarction. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):192-6
- 136 Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen Z J, Badaloni C et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014;348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7412>
- 137 Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001;103(23):2810-5
- 138 Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Cyrus J, Hörmann A, Hauptmann M, Wichmann HE, Löwel H. Particulate air pollution and nonfatal cardiac events. Part I. Air pollution, personal activities, and onset of myocardial infarction in a case-crossover study. *Res Rep Health EffInst.* 2005;(124):1-66; discussion 67-82, 141-8. PMID: 17153517.

- 139 Berglind N, Ljungman P, Möller J, et al. Air pollution exposure: a trigger for myocardial infarction? *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1486-1499. PMID:20617041
- 140 Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, Elosua R, Berglind N, D'Ippoliti D, Kulmala M, Nyberg F, Peters A, Picciotto S, Salomaa V, Sunyer J, Tiittanen P, von Klot S, Forastiere F. Associations of traffic related airpollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occup Environ Med*. 2006;63(12):844-51. doi: 10.1136/oem.2005.023911. Epub 2006 Aug 15. PMID: 16912091; PMCID: PMC2078003
- 141 Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet*. 1975;1:415-420
- 142 Rasche M, Walther M, Schiffner R, Kroegel N, Rupprecht S, Schlattmann P, Schulze PC, Franzke P, Witte OW, Schwab M, Rakers F. Rapid increases in nitrogen oxides are associated with acute myocardial infarction: A case-crossover study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(16):1707-1716. doi: 10.1177/2047487318755804. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29446990
- 143 Argacha JF, Collart P, Wauters A, Kayaert P, Lochy S, Schoors D, Sonck J, de Vos T, Forton M, Brasseur O, Beauloye C, Gevaert S, Evrard P, Coppieters Y, Sinnaeve P, Claeys MJ. Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Int J Cardiol*. 2016;15;223:300-305. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.191. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27541680
- 144 Sahlen A, Ljungman PLS, Erlinge D, Chan M, Air pollution in relation to very short-term risk of ST-segment elevation myocardial infarction: Case-crossover analysis of SWEDEHEART. *Int J of Cardiol*. 2019;275:26-30
- 145 Bourdrel T, Bind M-A, Bejot Y, Morel O, Argacha J-F, Cardiovascular effects of air pollution, *Arch Cardiovascular dis*. 2017;110(11):634-642
- 146 Madrigano J, Mittleman MA, Baccarelli A, Goldberg R, Melly S, von Klot S, Schwartz J. Temperature, myocardial infarction, and mortality: effect modification by individual- and area-level characteristics. *Epidemiology*. 2013 ;24(3):439-46. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182878397. PMID: 23462524; PMCID: PMC4037287
- 147 Pan HY, Cheung SM, Chen FC, Wu KH, Cheng SY, Chuang PC, Cheng FJ. Short-Term Effects of Ambient Air Pollution on ST-Elevation Myocardial Infarction Events: Are There Potentially Susceptible Groups? *Int J*

Environ Res Public Health. 2019;16(19):3760. doi: 10.3390/ijerph16193760. PMID: 31591299; PMCID: PMC6801768

- 148 Mills IC, Atkinson RW, Kang S, Walton H, Anderson HR. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open*. 2015;11;5(5):e006946. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006946. Erratum in: *BMJ Open*. 2015;5(7):e006946corr1. PMID: 25967992; PMCID: PMC4452753.
- 149 Wang M, Hopke PK, Masiol M, Thurston SW, Cameron S, Ling F, van Wijngaarden E, Croft D, Squizzato S, Thevenet-Morrison K, Chalupa D, Rich DQ. Changes in triggering of ST-elevation myocardial infarction by particulate air pollution in Monroe County, New York over time: a case-crossover study. *Environ Health*. 2019;18(1):82. doi: 10.1186/s12940-019-0521-3. PMID: 31492149; PMCID: PMC6728968
- 150 Hart JE et al. Effect modification of long term air pollution exposures and the risk of incident cardiovascular disease in US women. *J AM Heart Assoc*. 2015;25:4(12).doi:10.1161/JAHA.115002301
- 151 Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated with Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*. 2016;119(11):1204-1214. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309279. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27780829; PMCID: PMC5215745

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Insa de Buhr-Stockburger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation regionaler Luftschadstoffkonzentrationen und wetterabhängiger Variablen mit der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes in Berlin in der Zeit vom 01.01.2008 bis 31.12.2014: Eine Analyse anhand von Daten des BLUME-Netzwerks und des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters (B<sub>2</sub>HIR)“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

\_\_17.09.2021\_\_\_\_\_

Datum und Unterschrift

Insa de Buhr-Stockburger

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

Bröcker M, de Buhr I, Papageorgiou G, Schatz H, Derwahl M. Expression of apoptosis-related proteins in thyroid tumors and thyroid carcinoma cell lines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104 Suppl 4:20-3. doi: 10.1055/s-0029-1211694. PMID: 8980994.

Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258-63. doi: 10.1073/pnas.1432869100. Epub 2003 Jun 26. PMID: 12829792; PMCID: PMC166216.

## **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Theres, für seine Bereitschaft, meine Arbeit zu betreuen, seine konstruktive Unterstützung der Arbeit und für seine motivierenden Worte.

Frau Dr. Birga Maier und Frau Kathrin Wagner vom Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, sowohl für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung als auch bei der epidemiologischen Aufarbeitung und statistischen Auswertung.

Ich möchte mich auch bei Herrn Röhle aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité sehr herzlich bedanken für die Beratung insbesondere bei der Poisson-Regressionsanalyse.

Mein ganz besonderer Dank gilt zu guter Letzt meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann und meinen beiden Kindern sowie meinem Vater, Prof. Dr. Hermann de Buhr, für ihre fortwährende Unterstützung und vor allem ihre Geduld und ihren Zuspruch.

Insa de Buhr-Stockburger

Berlin, im September 2021