

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Der Einfluss der Luftqualität auf die Hospitalisierungs- und
Mortalitätsrate von Schlaganfallpatienten in Deutschland**

Inauguraldissertation zur Erlangung des
akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.) der
Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Seyed Hamed Rastguye Haghi aus Offenbach
am Main

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

1. Gutachter: PD. Dr. med. Karsten Keller (Zentrum für Kardiologie)

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Labenz (I. Medizinische Klinik)

Tag der Promotion: 17.04.2026

Es gilt die folgende Nachnutzungslizenz Urheberrechtsschutz (InC-1.0)

Dies ist für meine Familie.

*Insbesondere für meinen Vater
und meinen Bruder die mich auf
diesem Weg begleitet haben.*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.	6
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	9
1.1 Einleitung	9
1.2 Zielsetzung der Arbeit	10
2 Literaturdiskussion	11
2.1 Ischämischer Schlaganfall	11
2.1.1 Definition eines ischämischen Schlaganfalls	11
2.1.2 Unterscheidung ischämischer versus hämorrhagischer Schlaganfall	11
2.1.3 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls	12
2.1.4 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls	13
2.1.5 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls	14
2.1.6 Symptome / Klinik des ischämischen Schlaganfalls	15
2.1.7 Risikofaktoren für die Entwicklung eines ischämischen Schlaganfalls	17
2.1.8 Risikofaktoren für ein Versterben in der Frühphase während eines ischämischen Schlaganfalls	19
3 Material und Methoden	
3.1 Allgemeine Methodenbeschreibung und Datenquellen	21
3.2 Statistikbeschreibung	24
4.1.1 Allgemeine Ergebnisübersicht	26
4.1.2 Kohlenmonoxid	27
4.1.3 Benzol	31

4.1.4 Ozon	33	
4.1.5 Stickstoffmonoxid	37	
4.1.6 Stickstoffdioxid	39	
4.1.7 Schwefeldioxid	42	
4.1.8 PM2,5 Feinstaub	44	
4.1.9 PM10 Feinstaub	47	
5 Diskussion		50
5.1 Stand der Wissenschaft - Wissenschaftliches Ergebnis aus der Literatur		50
5.2 Wissenschaftliches Ergebnis der eigenen Studien		51
6 Zusammenfassung	61	
7 Literaturverzeichnis	63	
8 Danksagung	73	
9 Tabellarischer Lebenslauf	74	

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
FAST	Face Arm Speech Test
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GM	German Modification
IBM	International Business Machines Corporation
ICB	Intrakranielle Blutungen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NO _x	Stickoxide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
O ₃	Ozon
PM10	Feinstaubpartikel < 10 µm
PM2,5	Feinstaubpartikel < 2,5 µm
RDC	Forschungsdatenzentrum
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SO ₂	Schwefeldioxid
SO	Schwefelmonoxid
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UN	Vereinte Nationen
VTE	Venöse Thromboembolien
WHI	Women's Health Initiative
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie (Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtman, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital case-fatality rate of ischemic stroke patients. Thromb Res. 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22)

Abbildung 2: Luftqualität und Sterblichkeit von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten in Deutschland. Landkreisbezogenen durchschnittliche intra-hospitale Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall 2015-2019 (A) und landkreiskreisbezogene LangzeitLuftschadstoffbelastungen (B) 2015-2019. Zur Veranschaulichung wurden nur die Luftschadstoffbelastungen der Bundesländer mit 5-Jahres-Durchschnittswerten einbezogen und verwendet. (Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtman, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital case-fatality rate of ischemic stroke patients. Thromb Res. 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22)

Abbildung 3: Einfluss der Luftverschmutzung auf die Schlaganfallmortalität

Panel A – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten jeden Alters

Panel B – Auswirkungen einer Luftverschmutzungs-Langzeitexposition als Prädiktor für eine Krankenhaussterblichkeit >8% bei ischämischen Schlaganfallpatienten jeden Alters

Panel C – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten unter 70 Jahren

Panel D – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger

Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten im Alter von 70 Jahren oder älter
(Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtmann, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital case-fatality rate of ischemic stroke patients. *Thromb Res.* 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten in Hinblick auf Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. zehn Landkreisen mit den niedrigsten Kohlenmonoxid Konzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Kohlenmonoxid-Konzentration und Krankenhaussterblichkeit sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 3: Assoziation verschiedener Luftverschmutzungsparameter mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate von >8% bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall (univariable and multivariable logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 4: Patientencharakteristika, Anamnese, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in zehn Bundesländern mit den höchsten vs. zehn Bundesländern mit den niedrigsten Benzolkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Benzolkonzentration und Todesfällen sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 6: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei

Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten bzw. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Ozonkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 7: Assoziation von Ozonkonzentrationen mit Krankenhaussterblichkeit und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 8: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Stickstoffdioxidkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Stickoxidkonzentrationen und Todesfällen sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 10: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Stickstoffdioxidkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 11: Assoziation von Stickstoffdioxid-Konzentrationen mit der Sterblichkeit im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

Tabelle 12: Patientenmerkmale, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Schwefeldioxidkonzentrationen in den Jahren 2015–2019 in Deutschland.

Tabelle 13: Assoziation von Schwefeldioxidkonzentrationen mit Todesfällen im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

Tabelle 14: Patientenmerkmale, Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Bundesländern mit den höchsten im Vergleich zu den zehn Bundesländern mit den niedrigsten $PM_{2,5}$ Staubpartikelkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 15: Assoziation von $PM_{2,5}$ -Staubpartikelkonzentrationen mit der Sterblichkeit im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

Tabelle 16: Patienteneigenschaften, Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten PM_{10} -Staubpartikelkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Tabelle 17: Assoziation von PM_{10} -Staubpartikelkonzentrationen mit der Sterblichkeit und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und

Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

1. Einleitung / Zielsetzung der Arbeit

1.1 Einleitung

Die Vereinten Nationen haben alle Regierungen weltweit aufgefordert, die Luftverschmutzungsemissionen strenger zu regulieren und Pläne für eine bessere Luftqualität zu entwickeln. [1,2] Dies ist unter anderem die Folge eindeutiger Beweise, dass die Belastung durch Luftverschmutzung mit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich dem Schlaganfall, in Zusammenhang steht. [2-9]

Weltweit gesehen ist der ischämische Schlaganfall eine der häufigsten Todesursachen. Es sterben jedes Jahr mehr als 6 Millionen Menschen an den Folgen eines Schlaganfalls, und etwa ebenso viele Patientinnen und Patienten erleiden dauerhafte Beeinträchtigungen und Behinderungen. [10,11,13]

Ischämische Schlaganfallereignisse stellen verheerende Gesundheitszustände mit einer hohen Belastung durch neurologische Beeinträchtigungen und Behinderungen dar, welche mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind. [14-19]

Daten über die Auswirkungen einer langfristigen Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit und auf die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten sind allerdings spärlich.

Es handelt sich bei den meisten Schlaganfällen um ischämische Schlaganfälle, bei denen es zu einer akuten zerebralen Durchblutungsstörung im arteriellen Stromgebiet kommt. Dieses Ereignis führt in den meisten Fällen zu einem fokalen neurologischen Defizit. In Deutschland erleiden rund 270.000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall, davon sind 80-85% ischämischer Ursache. Dabei unterscheidet man in der Literatur zwischen klinisch stummen Infarkten, minor Stroke und progressive Stroke. Bei der Unterscheidung spielt insbesondere die ausgeprägte klinische Symptomatik eine Rolle, die innerhalb von Stunden zunehmen kann, dies unterscheidet den minor vom progressiven Stroke. Bei 20-25% aller ischämischen Schlaganfällen handelt es sich um kryptogene Schlaganfälle, deren Ursachen meist unklar sind. Die wichtigsten und aussagekräftigsten Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall sind die

arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern, dies sind beides Krankheitsbilder, die unter die Rubrik der Herz-Kreislaufkrankungen fallen. [72][87]

Die Luftverschmutzung verkürzt die Lebenserwartung der Menschen auf der Welt um circa 3 Jahre, im Vergleich dazu führt das Rauchen nach Studien nur zu einer Verkürzung der mittleren Lebenserwartung um etwa 2,2 Jahre. [75] Insbesondere wurde in zahlreichen Studien ein Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Bluthochdruck festgestellt, welcher sowohl mit einer Erhöhung des systolischen als auch einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um etwa 1-3 mmHg einhergeht. Dabei wird in der bisherigen Literatur unterschieden zwischen kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen der Luftverschmutzung auf das Herz- Kreislauf- System. Bei den kurzfristigen Auswirkungen von Luftverschmutzung betrug die Gesamtmortalität für einen Anstieg von $PM_{2,5}$ um $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1,04%, bei der langfristigen Exposition mit $PM_{2,5}$ und einem Anstieg von $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöht sich die Gesamtmortalität um 6%. [75][88][82]

Luftverschmutzung ist ein dauerhaftes Problem, da unser menschlicher Organismus einer kontinuierlichen und dauerhaften Belastung ausgesetzt ist, die zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen führen kann. Eine Metaanalyse von 94 Studien bis zum Jahr 2014 kam zum Ergebnis, dass eine Erhöhung der $PM_{2,5}$ – Konzentration um $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ zu einem Anstieg des relativen Risikos für eine Hospitalisierung aufgrund eines Schlaganfalls beziehungsweise für die Mortalität nach einem Schlaganfall um 1,1% führt. [75][88] Zudem zeigten Ergebnisse der Womens Health Initiative (WHI) Study, dass eine langfristige Exposition gegenüber $PM_{2,5}$ das Risiko für Schlaganfälle um bis zu 35% erhöhen kann. Langfristige Expositionen gegenüber Feinstaubpartikeln, zu denen sowohl $PM_{2,5}$ als auch PM_{10} gehören, führen insgesamt zu einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle. [76]

1.2 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer Luftverschmutzungslangzeitexposition mit den Luftverschmutzungsparametern Kohlenmonoxid (CO), Benzol, $PM_{2,5}$ Feinstaubpartikeln (mit einem aerodynamischen Durchmesser $< 2,5\mu\text{m}$), PM_{10} Feinstaubpartikeln (mit einem aerodynamischen

Durchmesser < 10 µm), Ozon (O₃), Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂) und Schwefeldioxid (SO₂) auf die Sterblichkeit im Krankenhaus und auf unerwünschte Ereignisse von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und - Patienten während des Krankenhausaufenthalts untersucht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine höhere Luftverschmutzungslangzeitexposition durch die oben genannten Luftverschmutzungsparameter einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten hat.
[96][97][98]

2.Literaturdiskussion

2.1. Ischämischer Schlaganfall

2.1.1 Definition eines ischämischen Schlaganfalls

Minderdurchblutungen im Gehirn, die mit einem fokalen anhaltendem neurologischen Defizit einhergehen, werden als ischämischer Schlaganfall definiert. Es liegt dabei „eine Minderung der lokalen Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde, dies führt zu einem Funktionsverlust im abhängigen Gebiet und in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Minderdurchblutung und Empfindlichkeit des Gewebes zum Absterben von Hirngewebe“. Dies kann zu einer Vielzahl klinischer Erscheinungsformen führen.[74] Die klinischen Erscheinungsformen hängen von der Größe und der Lage des betroffenen Hirnareals ab und können verschiedene Ausfälle mit sich bringen. Die Personen haben oft eine Hemiparese oder Hemiplegie, typisch sind auch Sprachstörungen wie Aphasie oder Sehstörungen in Form von Doppelbildern je nach betroffenem Hirnareal. Eine schnelle medizinische Versorgung ist für das Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall essenziell, um dauerhafte Schäden zu minimieren.[99]

2.1.2 Unterscheidung ischämischer versus hämorrhagischen Schlaganfall

Der Schlaganfall kann in einen ischämischen Schlaganfall, bei dem es zu einer akuten zerebralen Durchblutungsstörung im arteriellen Stromgebiet kommt, und in einen hämorrhagischen Schlaganfall unterteilt werden.

In dieser Doktorarbeit wurde der Fokus auf den ischämischen Schlaganfall gelegt, und daher beziehen sich die folgenden Ausführungen auch auf diese Schlaganfallentität, welche circa 80-85% aller Schlaganfälle ausmacht. Es handelt sich um eine neurologische Dysfunktion infolge einer fokalen Ischämie des

Zentralnervensystems. Bei den hämorrhagischen Schlaganfällen liegt im Gegensatz dazu eine intrazerebrale Blutung zugrunde, bei denen es sich um eine Einblutung in das Hirnparenchym handelt, diese machen circa 10-15% aller Schlaganfälle aus. Darunter fällt ebenfalls die Subarachnoidalblutung (5% aller Schlaganfälle), hier handelt es sich um eine Einblutung in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum.[72]

Die Ischämie-Typen werden je nach dem Verlauf des Schlaganfalls in den klinisch stummen Infarkt, den Minor Stroke und den progressiven Schlaganfall (Stroke) eingeteilt. Beim stummen Hirninfarkt gibt es klinisch und anamnestisch keinen Hinweis auf eine entsprechende Symptomatik mit neurologischen Symptomen. Im Gegensatz dazu, ist die Besonderheit bei einem Minor Stroke eine gering ausgeprägte Symptomatik. Ganz anders stellen sich Patientinnen und Patienten mit einem progressiven Stroke-Ereignis vor, bei dem die neurologischen Einschränkungen im Verlauf, besonders der ersten Stunden, zunehmen. Eine weitere Differenzierung ist die transitorische ischämische Attacke (TIA): bei einer TIA handelt es sich um neurologische Dysfunktionen infolge einer passageren fokalen Durchblutungsstörung des zentralen Nervensystems, ohne Anhalt für eine zugrundeliegende und bleibende Gewebsschädigung. Es stellen sich in der MRTBildgebung dabei keine Läsionsnachweise dar und es handelt es sich zumeist um ein vorübergehendes Geschehen, welches sich meist nach einigen Minuten wieder zurückbildet. Allerdings besteht nach einer TIA ein stark erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden.[72][100]

2.1.3. Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls

Insgesamt erleiden rund 270.000 Menschen in Deutschland pro Jahr einen Schlaganfall. Davon sind anteilig 80-85% als ischämische Schlaganfälle

einzugruppieren. Von den Überlebenden eines ischämischen Schlaganfalls muss ein Großteil das weitere Leben mit Einschränkungen und Behinderungen fortführen. Bei Frauen liegt die Inzidenz einen Schlaganfall zu erleiden, bei 117, bei Männern bei 127/100.000 Einwohner. [72]

Betrachten wir die verschiedenen Altersgruppen wird deutlich, dass sich die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, pro Lebensjahrzehnt verdoppelt. In der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren beträgt die Prävalenz 0,9%, während sie bei Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von 70-79 deutlich auf 7,1% ansteigt. [77]

Die Prävalenz, im Laufe seines Lebens einen Schlaganfall zu erleiden, hängt stark vom sozialen Status und den kardiovaskulären Risikofaktoren ab; dabei liegt das mittlere Manifestationsalter in Deutschland bei 74 Jahren. Frauen erkranken im Durchschnitt später als Männer. Bei Frauen liegt der Anteil der über 80-jährigen bei circa 43% und bei Männern bei 27%. [78] Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigen dabei einen Schlaganfall. 26,8% der Schlaganfallpatientinnen und -patienten leiden unter einem Diabetes mellitus, 82,1% weisen eine arterielle Hypertonie auf und 27,3% haben ein Vorhofflimmern.

Die demografische Entwicklung der deutschen Bevölkerung hat zur Folge, dass ein Inzidenzanstieg hinsichtlich der ischämischen Schlaganfälle um circa 35% im Zeitraum zwischen 2015 bis 2035 zu erwarten ist. Schlaganfälle haben einen hohen Stellenwert im deutschen Gesundheitssystem, da sie zu den dritthäufigsten Todesursachen gehören, zusammen mit Myokardinfarkten und Krebserkrankungen. [79]

2.1.4 Ätiologie

Zu den Ursachen, die einen ischämischen Schlaganfall begünstigen, zählen kardiale Embolien und eine Atherosklerose, die die hirnversorgenden Arterien schädigen und zur Folge haben, dass es zu Makro- und Mikroangiopathien kommen kann. Eine der wichtigsten kardialen Emboliequellen ist die Thromboembolie bei Vorhofflimmern, bei der sich zumeist ein Thrombus im linken Vorhof(-ohr) bildet und über das arterielle System in die Zerebralarterien gelangt, ein versorgendes Hirngefäß verstopft und somit eine Ischämie verursacht. Die paradoxen und septischen Embolien sind ebenfalls relevante Ursachen, die man berücksichtigen muss. Der Atriumseptumdefekt und das persistierende Foramen ovale sind dabei Gründe für eine paradoxe Embolie. Ein

ischämischer Schlaganfall bei septischer Embolie hat eine infektiöse Endokarditis als Ursache. Zu den kardialen Embolien gehören zudem der Ventrikelthrombus mit oder ohne Aneurysma der Herzwand und das atriale Myxom. Die Konsequenz einer Makroangiopathie als Folge der Atherosklerose ist eine arterio-arterielle Embolie, bei der sich im Rahmen einer Plaqueruptur ein Embolus von der Gefäßwand löst, in die A. carotis interna gelangt oder von dort ausgeht, eine der hirnversorgenden Arterien verlegt und somit schließlich zu einer Minderperfusion und Infarzierung der nachgeschalteten Hirnregionen führt. Bei den Mikroangiopathien dagegen handelt es sich um arteriosklerotische Plaques an den Endstrecken der Zerebralarterien, die das Lumen so weit verschließen, dass die Versorgung der dahinter liegenden Hirnareale nicht mehr gewährleistet ist. [72]

Fettembolien und Luftembolien sowie eine zerebrale Vaskulitis, aber auch Dissektionen von hirnversorgenden Gefäßen zählen ebenfalls zu den möglichen Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls.[72]

Die Risikofaktoren lassen sich in beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren unterteilen: zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen unter anderem die arterielle Hypertonie, ein Vorhofflimmern, ein Diabetes mellitus, eine Adipositas und das Rauchen. Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren, die einen ischämischen Schlaganfall begünstigen, zählt ein zunehmendes Alter, da bekannt ist, dass sich das Risiko für ein ischämischen Schlaganfall nach dem 55. Lebensjahr alle 10 Jahre verdoppelt. Das männliche Geschlecht hat im Vergleich zu Frauen ein um circa 30% höheres Schlaganfallrisiko, zudem spielt eine genetische Disposition ebenfalls eine wichtige Rolle als einer der nicht beeinflussbaren Risikofaktoren. Als wichtigste Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall sollten insbesondere die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern hervorheben werden. [72][101]

2.1.5 Klassifikation

Schlaganfalltypen lassen sich nach dem Verlauf in eine vorübergehende und eine dauerhafte Episode neurologische Dysfunktionen unterteilen. Beim ersterem handelt es sich um eine „transitorische ischämische Attacke (TIA), die eine vorübergehende Episode neurologischer Dysfunktion infolge einer fokalen Ischämie des Zentralnervensystems darstellt ohne Anhalt für einen zugrundeliegenden Infarkt“. Es lassen sich keine Läsionen in MRT-Sequenzen darstellen und die Episode dauert meist

nur einige Minuten. Beim Ischämischen Schlaganfall handelt es sich um ein Ereignis einer neurologischen Dysfunktion infolge eines fokalen Infarktes des Zentralnervensystems, welcher unterteilt wird in Minor Stroke und Progressive Stroke. Beim Minor Stroke liegt eine gering ausgeprägte Symptomatik vor, die keine größeren neurologischen Defizite mit sich bringt.[72]

Nehmen die neurologischen Defizite im Verlauf zu, spricht man von „Progressive Stroke“. Eine weitere Unterteilung wäre der klinisch stumme Infarkt, bei dem anamnestisch keine Hinweise auf eine neurologische Dysfunktion vorliegen, die Bildgebung wäre allerdings vereinbar mit einem zurückliegenden Infarkt.[72]

Die TOAST- Klassifikation hat sich als Standard für eine ätiologische Zuordnung nach ischämischem Insult etabliert und lässt sich in fünf Untergruppen unterteilen. Zu den Kriterien der modifizierten TOAST- Klassifikationen gehört die Makroangiopathie, bei der ein Nachweis von mehr als 50% Stenose einer hirnversorgenden Arterie vorliegt. Die kardiale Embolie, bei der ein Nachweis einer kardialen Ursache für eine Embolusbildung erbracht werden muss. Mikroangiopathien in kleinen perforierenden Gefäßen führen zu lakunären Infarkten (<1,5cm groß). Seltene Ursachen wie Dissektionen oder Vaskulitiden, sowie kryptogene Schlaganfälle deren Ätiologie unklar bleiben. [82]

2.1.6 Symptome/Klinik

Das Leitsymptom des Schlaganfalls ist ein akut fokal-neurologische Defizit, das sich einem bestimmten arteriellen Versorgungsgebiet zuordnen lassen. Zu den klassischen neurologischen Defiziten gehören insbesondere die Hemiparese, die Hemihypästhesie, Sprach- und Sehstörungen. Auch unspezifische Symptome wie Schwindel und Bewusstseinsintrübung können durchaus wichtige Indizien für einen Schlaganfall sein. Die Klinik eines Schlaganfalls lässt sich dabei dem entsprechenden Versorgungsgebiet zuordnen. Die Versorgungsgebiete können in ein Karotisstromgebiet und ein vertebrobasiläres Stromgebiet unterteilt werden. [72]

Beim Karotisstromgebiet handelt es sich um die A. carotis interna; die häufigste Infarktlokalisierung hier ist die A. cerebri media mit kontralateraler brachiofazialer sensomotorischer Hemisymptomatik. Bei der A. cerebri anterior treten gehäuft kontralaterale, beinbetonte Hemiparesen auf. Versorgungsprobleme des Vertebralisstromgebiet gehen oft mit Kleinhirnsymptomen wie Ataxie, Schwindel und

Dysmetrie einher. Die Gefahr einer Ischämie im Basilarisstromgebiet geht einher mit einer lebensbedrohlichen Vigilanzminderung sowie Zeichen einer Hirnstammschädigung und schweren motorischen Störungen, unter anderem mit positivem Pyramidenbahnzeichen, Hemi- und Tetraplegie oder Atemlähmung. Eine frühe fokussierte neurologische Untersuchung ist entscheidend für das Outcome der Patientinnen und Patienten. In der Neurologie wird der FAST (Face-Arm-Speech-Test) als schnelles Screening, vor allem in der Prähospitalphase, angewendet. Daraufhin muss bei Hinweis auf einen Schlaganfall eine zügige Einweisung und eine Bildgebung veranlasst werden. Das wichtigste diagnostische Verfahren in der initialen Akutphase ist dabei die kraniale Computertomographie, um frühzeitig eine ursächliche Blutung auszuschließen. Ischämische Infarkte demarkieren sich im Nativ-CT meist erst nach einigen Stunden, wobei in der Regel in den ersten Stunden allenfalls Infarktfrühzeichen gesehen werden können. Zu den Infarktfrühzeichen zählen verstrichene Sulci, frühe Hypodensität, hyperdenses Mediazzeichen sowie ein Verlust der Mark- Rindengrenzen. Bei einem Nachweis ist beim ischämischen Schlaganfall die schnellstmögliche Rekanalisation anzustreben. Ziel ist die Reperfusion minderperfundierter Areale, der sogenannten Penumbra. Die Penumbra bezeichnet das Gebiet, das um den irreversibel geschädigten Infarktkern herum angeordnet ist und durch eine rechtzeitige Thrombolysetherapie oder Thrombektomie noch vor dem Zelluntergang bewahrt werden kann. Nach AWMF-Leitlinie „AKUTTHERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS“ sollten Patienten mit ischämischen Schlaganfällen im Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn mittels Thrombolysetherapie oder anderen Reperusionsverfahren behandelt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen [99]; bei der Thrombolysetherapie wird dazu meist Alteplase verwendet, welche eine Auflösung des Thrombus anstrebt und dadurch eine Reperfusion verschlossener Gefäße erzielen kann. Als interventionelle Therapiemethode steht die mechanische Thrombektomie im Vordergrund. Patientinnen und Patienten, die an einem Schlaganfall leiden, sollten zudem zeitnah in speziellen Zentren mit speziell für die Behandlung von Schlaganfällen vorgehaltenen Station, den sogenannten Stroke-Units, versorgt werden. Die Stroke Unit ist eine Schlaganfallstation mit hohen diagnostischen und therapeutischen Qualitätsstandards, die ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter sowie eine regelmäßige Kontrolle von neurologischen Befunden ermöglicht. Neuroprotektive Basismaßnahmen bei ischämischem Schlaganfall, wie Blutdruck- und Blutzuckermanagement, gehören zur Basisversorgung auf einer Stroke Unit. Da

ischämische Schlaganfälle oft durch kardiologische Grunderkrankungen verursacht werden, ist nach einer solchen kardiologischen Grunderkrankung, wie zum Beispiel einem Vorhofflimmern zu suchen. Die Therapie und die Prophylaxe müssen daher immer die optimale Einstellung der internistischen Erkrankungen miteinschließen. [72][102]

2.1.7 Risikofaktoren für die Entwicklung eines ischämischen Schlaganfalls

Wie bereits im Kapitel 2.1.4 angeführt, werden die Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall in beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren unterteilt. Starke Risikofaktoren stellen zum Beispiel kardiologische Erkrankungen wie ein Vorhofflimmern und eine arterielle Hypertonie dar. Diese haben sich bisher als die wichtigsten Risikofaktoren herauskristallisiert. Eine arterielle Hypertonie erhöht das Risiko ein Schlaganfall zu erleiden um das 5-fache, dabei können schon geringe Erhöhungen des systolischen Blutdrucks eine Rolle spielen. Bei einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10mmHg erhöht sich das Schlaganfallrisiko um circa 10%. Vorhofflimmern, als ein anderer wichtiger Risikofaktor, erhöht das Risiko für einen Schlaganfalls um den Faktor 5-16. Neben diesen zwei dominierenden Risikofaktoren spielen weitere beeinflussbare Risikofaktoren eine Rolle, wie zum Beispiel die Adipositas, der Bewegungsmangel und das Rauchen. Beim Rauchen zeigt sich in Studien eine Erhöhung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall um den Faktor 2,2.[80]

Die Komorbidität Diabetes mellitus und die Hyperlipidämie sowie der Alkoholmissbrauch fallen ebenfalls unter die beeinflussbaren Risikofaktoren, die eine Risikoerhöhung des Schlaganfalls zur Folge haben. Belastende Lebensereignisse oder Depressionen sowie Stress im Lebensumfeld, die als psychosoziale Belastungsfaktoren zusammengefasst werden, tragen ebenfalls dazu bei, dass das Risiko steigt, einen Schlaganfall zu erleiden. Grundsätzlich spielen kardiologische Erkrankungen mit erhöhtem Embolie-Risiko, wie stattgehabte Myokardinfarkte oder Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien sowie Entzündungen ebenfalls eine Rolle und tragen zur Risikosteigerung bei. Ab einem Lebensalter von 55 Jahren verdoppelt sich das Risiko für einen Schlaganfall alle zehn Jahre. Genetische Disposition und das männliche Geschlecht steigern ebenfalls das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Beim männlichen Geschlecht handelt es sich um

eine Erhöhung des Risikos um 24-30% einen Schlaganfall zu erleiden. Bei Frauen treten die Schlaganfälle in einem späteren Lebensabschnitt auf als bei Männern, diese sind dann aber zumeist schwerwiegender.[81]

In letzter Zeit treten immer mehr externe Risikofaktoren aus der Umwelt und Umgebung in den Fokus des wissenschaftlichen und zum Teil auch gesellschaftlichen Interesses. Hierbei sind Lärm, aber auch Umweltverschmutzung als wichtige Risikofaktoren zu nennen. Die aktuelle Evidenz über die Auswirkungen der Luftverschmutzung auf die Inzidenz und Mortalität von Schlaganfällen in Mittelwesteuropa und Deutschland ist begrenzt durch nur wenige verfügbare, publizierte große Studien. Daher war das Ziel der Studie, die Evidenz hinsichtlich des Einflusses verschiedener Luftschadstoffe auf die Krankenhausmortalität von Schlaganfallpatientinnen und -patienten zu stärken, wobei der Schwerpunkt der Studie auf ischämischen Schlaganfällen lag.[72][103]

Aus bereits veröffentlichten Publikationen ist bekannt, dass Luftverschmutzung sowohl in der freien Umwelt als auch in Haushalten weltweit mittlerweile für rund 9 Millionen vorzeitige Todesfälle verantwortlich ist. Innerhalb Europas ergeben sich somit knapp 800.000 vorzeitigen Todesfälle. Dabei dominieren vor allem die zugrunde liegenden Erkrankungen Schlaganfall und die koronare Herzkrankheit, die zum vorzeitigen Tod führen. Es wird darüber diskutiert, dass Luftverschmutzungen die weltweite Lebenserwartung in der Bevölkerung um circa 3 Jahre verkürzt. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass eine erhöhte Konzentration von Feinstaub „mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist“. Damit spielt die Regulierung der Luftverschmutzung nicht nur für die individuelle Gesundheit eine Rolle, sondern ist für die öffentliche Gesundheit von zentralem Interesse. Zu den Feinstaubpartikeln gehören $PM_{2,5}$ und PM_{10} , die zum einen nach Inhalation direkt ins Gehirn und zum anderen über einen Transitionsprozess in die Blutbahn gelangen und innerhalb der Gefäße atherosklerotische Veränderungen hervorrufen, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt.[82][104][108]

Die Luftschadstoffe werden über die Atemwege aufgenommen und gelangen bis in die Alveolen; dort führen Sie zu Aktivierung von Phagozyten, welche mit einer Entzündungsreaktionen einhergeht. Es entstehen freie Radikale, die sich über das gesamte Lungengewebe und von dort aus auf den gesamten Körper ausbreiten können. Ein solcher Entzündungsprozess, der fortschreitet und sich chronifiziert, führt

zu einer Arteriosklerose in allen Gefäßen des Organismus. Dies kann das Risiko vor allem für Herzinfarkt und/oder Schlaganfall erhöhen. Luftschadstoffe und ihr Effekt auf den Organismus führen dazu, dass die Elastizität der Gefäße verloren geht mit reduzierter Perfusion der Organe, was über einen erhöhten Druck ausgeglichen werden muss und in einen erhöhten Blutdruck resultiert. [86] [105]

2.1.8 Risikofaktoren für ein Versterben in der Frühphase während eines ischämischen Schlaganfalls

Zu den Risikofaktoren für ein Versterben in der Frühphase während eines ischämischen Schlaganfalls zählt insbesondere das Alter, da ältere Patientinnen und Patienten durch ihr Komorbiditätenprofil eher dazu neigen, schwerwiegende Komplikationen zu erleiden und dadurch eine höhere Mortalität aufweisen. Man spricht bei alten und gebrechlichen Menschen häufig vom Frailty-Syndrom, dies kennzeichnet sich unter anderem auch durch eine verringerte Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressfaktoren. Diese Menschen verfügen über eine geringere Resilienz, was sie auch anfälliger für die schwerwiegenden Folgen eines Schlaganfalls macht. Eine Hyperglykämie bei Aufnahme ist ein weiterer Risikofaktor und eine schlechtere Prognose in der Frühphase während eines ischämischen Schlaganfalls. Die Hyperglykämie stört die Sauerstoffverwertung und verschlimmert so die Schädigung des Gehirns, zudem werden neue freie Radikale gebildet, welche ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben, genauso wie ein hohes LDLCholesterin zu Gefäßschäden beiträgt und damit die Prognose verschlechtert. Patientinnen und Patienten, die bereits unter Vorerkrankungen leiden wie einem Diabetes mellitus, einer Herz- sowie chronischen Niereninsuffizienz zeigen ebenso eine schlechtere Prognose. Das gleiche gilt für Pneumonien oder andere Infektionen. Die Aspirationspneumonie ist eine gefährliche Komplikation, die aufgrund einer Dysphagie nach einem Schlaganfall häufig auftritt und zum Tod in der Frühphase nach dem ischämischen Schlaganfall führen kann. Darüber hinaus spielt auch die Art und die Lokalisation des Schlaganfalls eine entscheidende Rolle; beispielsweise können Schlaganfälle im Bereich des Hirnstamms zu Beeinträchtigungen der Atemfunktion führen und eine instabile Kreislagsituation herbeiführen. Gleichzeitig muss man auch

die Schlaganfallausdehnung mit Gewebsuntergang in Betracht ziehen bei der Abschätzung der Prognose; je größer der Schaden des Gehirngewebes, desto schwerer sind zu allermeist auch die neurologischen Defizite, und es kann zu einem höheren Risiko eines Versterbens führen. Es gibt zudem lebensbedrohliche Komplikationen, wie das Hirnödem oder einen erhöhten intrakraniellen Druck, die ebenfalls zu den Frühkomplikationen zählen, genauso wie der Atemstillstand bei Gewebeuntergang im Bereich des Hirnstamms. Ein hoher Score „der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) bei Aufnahme“ deutet auf einen schweren Verlauf des Schlaganfalls hin und ist ein starker Prädiktor für eine erhöhte Frühmortalität. Der NIHSS Score definiert sich als Score-System zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls, dient der Abschätzung der Prognose und eignet sich zur Verlaufsbeobachtung eines Schlaganfalls. Die Parameter setzen sich zusammen aus Vigilanz, Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeldtestung aller Quadranten, Motorik des Gesichtes, der Arme und der Beine, Ataxie „der Extremitäten, Sensibilität, die Sprache, Dysarthrie und Anarthrie sowie ein neurologischer Neglect“. Insgesamt kann eine Summe von maximal 42 Punkten erzielt werden, je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter ist der Schlaganfall. Kardioembolische Schlaganfallursachen haben vor allem in der Frühphase eines Schlaganfalls Einfluss auf die Mortalität. Starke Bewusstseinsverluste, gerade in der Anfangsphase eines Schlaganfalls können auf eine schlechtere Prognose hindeuten. Ein ungesunder Lebensstil mit Bewegungsmangel, und erhöhtem Alkoholkonsum und Rauchen sorgt ebenfalls für eine Prognoseverschlechterung. [89]

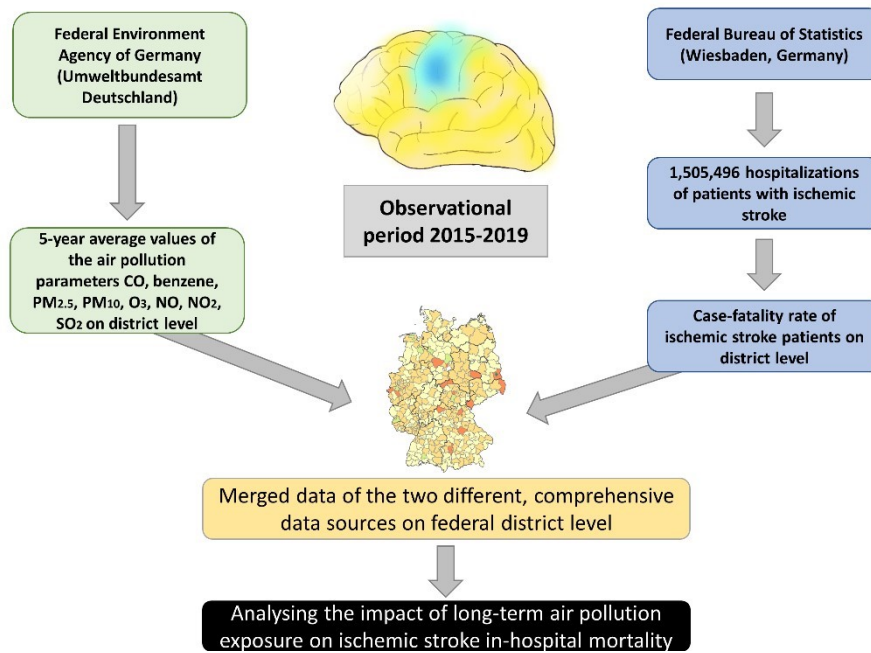
Eine zeitnahe medizinische Intervention ist häufig entscheidend für den weiteren Verlauf. Wenn die Lysetherapie beispielsweise nicht im therapeutischen Zeitfenster stattfindet, muss man mit einem negativen Outcome der Patientengesundheit rechnen. Die soziale Unterstützung nach einem Schlaganfall durch Familie und Freunde kann den Verlauf einer Heilung ebenfalls beeinflussen, fehlt diese Unterstützung „kann dies einen negativen Einfluss auf den Heilungsprozess haben“. Sozioökonomisch schwache Gesellschaftsschichten haben zudem eine höhere Schlaganfallsterberate, da sie einen schlechteren Zugang zu Gesundheitsversorgung und Präventionsmaßnahmen haben, gleichzeitig führen sie häufig aber auch einen ungesunden Lebensstil. [83][84][85][90]

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeine Methodenbeschreibung und Datenquellen

Die bundesweite Stichprobe des statistischen Bundesamtes (Wiesbaden, Deutschland) aller stationär in deutschen Krankenhäusern behandelten Patientinnen und Patienten wurde verwendet, um alle Fälle stationär behandelte „Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in Deutschland“ der Jahre 2015 und 2019 zu analysieren. Die Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall wurden nach ihrem Wohnort stratifiziert und den einzelnen Landkreisen ihres Wohnortes zugeordnet. Zusätzlich wurden Daten des Umweltbundesamtes zu Durchschnittswerten verschiedener Luftschadstoffe zwischen den Jahren 2015-2019 auf Landkreisebene angefragt und nach erteilter Erlaubnis und Bereitstellung ausgewertet. Die Daten der Luftqualität und die klinischen Daten wurden auf Landkreisebene zusammengeführt und der Einfluss verschiedener Luftverschmutzungsparameter auf ein Versterben im Krankenhaus der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall analysiert (**Abbildung 1**).[91][104][108]

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie (Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtman, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital case-fatality rate of ischemic stroke patients. *Thromb Res.* 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22)



Somit wurden für dieses Ziel der Doktorarbeit Daten aus zwei verschiedenen großen Datenquellen auf Landkreisebene zusammengeführt und ausgewertet. Die Daten des Umweltbundesamtes Deutschlands umfassten Jahresmittelwerte über acht verschiedene Luftschadstoffparameter. Diese Luftverschmutzungsparameter beinhalteten die Konzentrationen von Kohlenmonoxid (CO), Benzol, PM_{2,5} Feinstaubpartikeln (Durchmesser < 2,5 µm), PM₁₀-Feinstaubpartikeln (Durchmesser < 10 µm), Ozon (O₃), Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂) und Schwefeldioxid (SO₂) in den Landkreisen der verschiedenen Bundesländer Deutschlands. Wir verwendeten die 5-Jahres-Durchschnittswerte (2015-2019) dieser Luftverschmutzungsparameter, um die langfristige Luftverschmutzungsexposition in den verschiedenen Landkreisen und der dort ansässigen Menschen zu bewerten und verknüpften diese Werte mit dem Verstreben im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten in den verschiedenen Landkreisen in Deutschland. Da nicht alle Landkreise Luftqualitätsmessungen zu allen Parametern durchführen ergaben sich insgesamt 81 Landkreise mit Luftgütemessstationen für CO, 59 für Benzol, 169 für PM_{2,5}, 358 für PM₁₀, 243 für O₃, 378 für NO, 378 NO₂, und 106 für SO₂ mit 5-Jahres-Luftschadstoffmittelwerten, die jeweils in die Analysen einbezogen wurden. Weiterhin wurden die Gesamtbevölkerungszahlen der verschiedenen Landkreise vom Statistischen Bundesamt (Wiesbaden, Deutschland) ausgewertet und in die Analysen mit einbezogen. Für die Analyse der

Krankenhausaufenthalte von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den entsprechenden Landkreisen, haben wir Daten von hospitalisierten Patientinnen und Patienten der bundesweiten stationären Stichprobe beim Statistischen Bundesamt angefragt mit dem Ziel, die Gesamtzahl der Hospitalisierungen und die Sterberate im Krankenhaus aller hospitalisierten ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten im Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2019 in den verschiedenen Landkreisen Deutschlands zu erhalten, in denen die ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten zum Zeitpunkt der Hospitalisierung lebten, um diese Daten dann mit den Luftqualitätsdaten zusammen zu führen [108]. Die statistischen Auswertungen des Statistischen Bundesamtes (Wiesbaden) zu dieser Studie der bundesweiten stationären Stichprobe wurden in unserem Auftrag durch das Research Data Center (RDC) durchgeführt, (source: RDC of the Federal Statistical Office and the Statistical Offices of the federal states, DRG Statistics 2015-2019, own calculations)“. Das RDC lieferte aggregierte Statistiken auf Basis der von uns generierten „SPSS-Codes (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. IBM Corp: Armonk, NY, USA)“, die wir zuvor erstellt und an das RDC geschickt hatten (Quelle: RDC des Statistischen Bundesamtes und der Statistischen Ämter der Länder, DRG-Statistik 2015-2019, eigene Berechnungen).[38,39][92][108] Die Kombination der Daten aus diesen beiden Datenquellen (landkreisbezogene Umwelt- und Krankenhausdaten) ermöglichte es uns, den Einfluss der verschiedenen Luftverschmutzungsmarker und somit der langfristigen Luftqualität in den Landkreisen auf die ortsspezifische Sterblichkeitsrate von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Beziehung zu setzen und hinsichtlich des Einflusses der Luftqualität auf die Sterberate zu analysieren. Bezüglich der aggregierten Krankenhausdaten, welche vom RDC als aggregierte Ergebnisse bereitgestellt wurden, ist zu bemerken, dass deren Kodierung und Sammlung seitdem Jahr 2004 im deutschen Gesundheitswesen implementiert wurden, da zu diesem Zeitpunkt ein diagnose- und prozedurbezogenes Vergütungssystem eingeführt wurde. Eine Kodierung nach den German Diagnosis Related Groups (GDRG) -System mit der Verschlüsselung von Patientendaten zu Diagnosen, Begleiterkrankungen sowie zu Operationen/Prozeduren/Eingriffen und die Übermittlung dieser Daten an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus sind für deutsche Krankenhäuser erforderlich und verpflichtend, damit die Krankenhäuser ihre Vergütung für erbrachte Leistungen erhalten. [15,16] In diesem Rahmen müssen die Diagnosen der Patientinnen und Patienten nach der Internationalen Statistischen

Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (der 10. Revision mit deutscher Modifikation, ICD-10-GM) und die diagnostischen, interventionellen und chirurgischen Eingriffe nach speziellen OPS-Kodes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) kodiert werden. [19,20] [107] [106] [108]

3.2 Statistikbeschreibung

Zunächst wurden die Gesamtzahlen and Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall der einzelnen Landkreise in Beziehung zur Bevölkerung der Landkreise gesetzt, Patientenmerkmale und Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall wurden zudem betrachtet. Für die erste Analyse wurden jeweils die zehn bundesdeutschen Landkreise mit der niedrigsten und die zehn Landkreise mit der höchsten 5-Jahres-Luftschadstoffbelastung eines der 8 erfassten Luftverschmutzungsschadstoffwerte ermittelt und die Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall dieser Landkreise verglichen. Es muss hierzu erwähnt werden, dass für diese Analyse nur bundesdeutsche Landkreise mit Luftgütemessstationen herangezogen werden, die eindeutig einer dieser beiden Gruppen zugeordnet werden konnten und in denen Messungen der Luftverschmutzungsparameter für alle untersuchten Jahre vorlagen. Die Landkreise mit den Graduierungen der Luftschadstoffbelastungen und somit auch mit den niedrigsten und höchsten Werten der verschiedenen Luftverschmutzungsparameter sind in Abbildung 2 im Ergebnisteil dargestellt. Zudem zeigt Abbildung 2 eine Übersicht über die regionale landkreisbezogene Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Deutschland.[108]

Unterschiede in den Patientenmerkmalen und -ergebnissen zwischen den Gruppen der hospitalisierten ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen und des exakten Fisher-Tests oder des χ^2 -Tests für kategorische Variablen berechnet, je nachdem, welcher Test geeignet und angemessen war.

Zudem wurden logistische Regressionsmodelle berechnet, um die Auswirkungen von hohen Luftverschmutzungskonzentrationen gegenüber niedrigen Luftverschmutzungskonzentrationen zwischen diesen beiden Gruppen auf das Überleben im Krankenhaus zu untersuchen (die Gruppe mit den zehn

bundesdeutschen Landkreisen mit der niedrigsten Luftverschmutzungskonzentration wurde als Referenzgruppe verwendet). Die Analysen wurden für alle Altersgruppen (altersunabhängig) sowie für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre und Patientinnen und Patienten < 70 Jahre durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Form von Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervallen (CI) dargestellt. Wir haben zwei verschiedene Adjustierungen vorgenommen, um sicherzustellen, dass die untersuchten Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Luftverschmutzungsparametern und dem Versterben im Krankenhaus unabhängig von Alter, Geschlecht, etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren, wichtigen Komorbiditäten sowie Reperfusionstherapien der hirnersorgenden arteriellen Gefäße waren [108]:

- Adjustierung I mit allen Variablen in einem Model: Alter, Geschlecht, Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, essenzielle arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, akute und chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern/Flattern.
- Adjustierung II mit allen Variablen in einem Model: Alter, Geschlecht, Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, essenzielle arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, akute und chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern/Vorhofflattern, koronare Herzkrankheit, systemische Thrombolyse und perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterien.

Um diese Studienergebnisse hinsichtlich ihrer Robustheit gegenüber einer Beeinflussung durch den Wohngebietstyp (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) und die vorrangige Gebietsnutzungsart (Industrie, Verkehr, Wohnen) zu überprüfen haben wir zusätzliche Adjustierungen ausgetestet und die multivariaten Regressionsmodelle wurden für die folgenden Parameter angepasst:

- Adjustierung III: adjustiert für den Wohngebietstyp (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) in dem die Luftmessstation beheimatet ist
- Adjustierung IV: adjustiert für die Art der Nutzung des Gebiets (Industrie, Verkehr, Wohnen) in dem die Luftmessstation steht
- Adjustierung V: adjustiert für den Wohngebietstyp (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) sowie für die Gebietsnutzung (Industrie, Verkehr, Wohnen)

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Versionen 20.0 und 225.0. IBM Corp: Armonk, NY, USA) durchgeführt. Nur P-Werte $<0,05$ (zweiseitig) wurden als statistisch signifikant angesehen. In der vorliegenden Analyse wurde keine Anpassung für multiples Testen vorgenommen.[108]

4. Ergebnisse

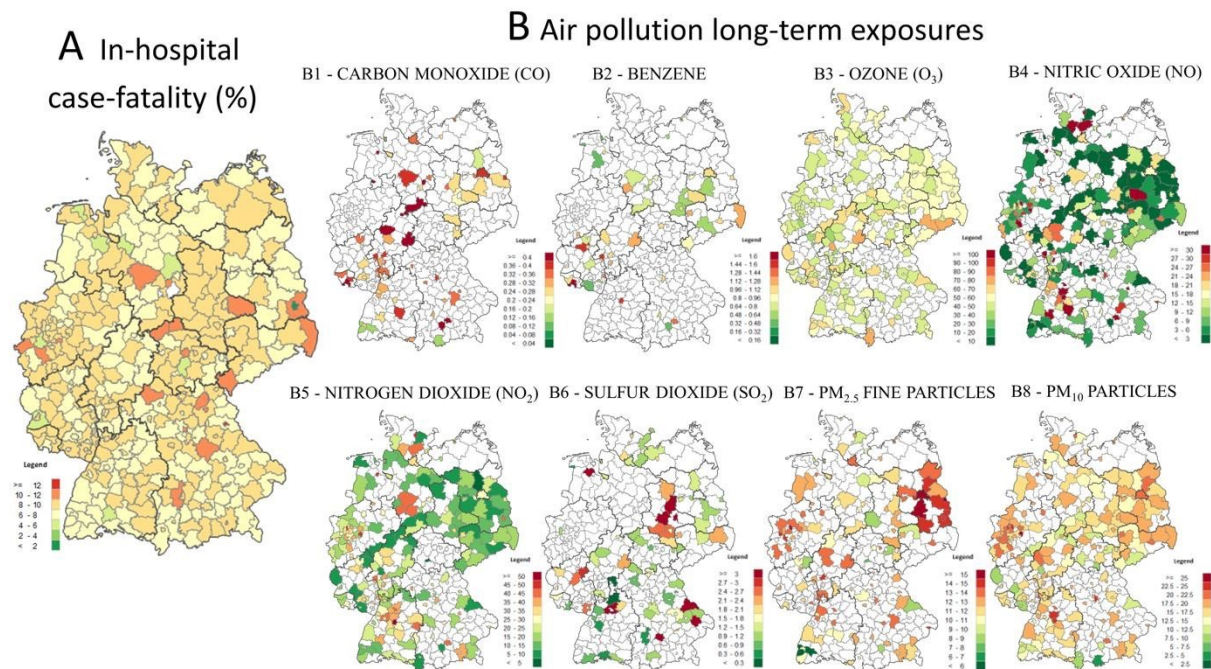
4.1.1 Allgemeine Ergebnisübersicht

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von 2015 bis 2019 in Deutschland 1.505.496 Krankenhausaufenthalte von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall erfasst. Davon waren 718.480 (47,7%) Patientinnen weiblich und 1.011.944 Patienten (67,4%) 70 Jahre oder älter. Reperfusionstherapien wurden bei insgesamt 180.169 Patientinnen und Patienten (12,0%) mit systemischer Thrombolyse, bei 63.354 (4,2%) mit perkutaner mechanischer Thrombektomie der Arteria cerebri und bei 1316 (0,1%) mit offener chirurgischer Carotis-Embolektomie und -Thrombektomie durchgeführt. Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus betrug während des Beobachtungszeitraums 8,2 % (123.440 verstorbene Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall während des Krankenhausaufenthalts). Das Versterben im Krankenhaus variierte deutlich in den Landkreisen (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Luftqualität und Sterblichkeit von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten in Deutschland

Landkreisbezogenen durchschnittliche intra-hospitale Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall 2015-2019 (A) und landkreiskreisbezogene Langzeit-Luftschadstoffbelastungen (B) 2015-2019. Zur Veranschaulichung wurden nur die Luftschadstoffbelastungen der Bundesländer mit 5Jahres-Durchschnittswerten einbezogen und verwendet.

(Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtman, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital casefatality rate of ischemic stroke patients. *Thromb Res.* 2023 May, 225: 116-125. doi:



Die Ergebnisse zu den Auswirkungen der Langzeitexposition gegenüber verschiedenen Luftverschmutzungsparametern auf die Patientensterblichkeitsrate im Krankenhaus werden zur besseren Lesbarkeit und größeren Übersichtlichkeit für jeden Parameter in einem separaten Abschnitt dargestellt:

4.1.2 KOHLENMONOXID (CO)

Beim Vergleich der Patientencharakteristika in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, der Behandlungsstrategien und der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse der Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten gegenüber den zehn Landkreisen mit den niedrigsten CO-Langzeitbelastung, stellten wir eine ähnliche Sterblichkeitsrate (8,4% gegenüber 8,5%, $P=0,750$), trotz einer ungünstigeren kardiovaskulären Risikofaktorenkonstellation- und einem ungünstigeren Komorbiditätenprofil bei den Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den Bezirken mit den niedrigeren CO-Konzentrationen im Vergleich zur den Patientinnen und Patienten, die in Landkreisen mit höherer CO-Schadstoffkonzentrationen, zwischen beiden Gruppen fest (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten in Hinblick auf Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. zehn Landkreisen mit den niedrigsten Kohlenmonoxid Konzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit der niedrigsten Kohlenmonoxid Konzentration (n= 37,745; 40.9%)	Bundesbezirke mit der höchsten Kohlenmonoxid Konzentration (n= 54,651; 59.1%)	P-Wert
	25,505 (67.6%)	37,801 (69.2%)	<0.001
Weibliches Geschlecht	18,388 (48.7%)	26,384 (48.3%)	0.184
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	1998 (5.3%)	2542 (4.7%)	<0.001
Diabetes mellitus	11,532 (30.6%)	13,972 (25.6%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	25,522 (67.6%)	35,654 (65.2%)	<0.001
Hyperlipidämie	14,383 (38.1%)	20,052 (36.7%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	7352 (19.5%)	9547 (17.5%)	<0.001
Herzinsuffizienz	5509 (14.6%)	7477 (13.7%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1937 (5.1%)	2436 (4.5%)	<0.001
Vorhofflimmern/- flattern	11,787 (31.2%)	16,724 (30.6%)	0.043
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	2262 (6.0%)	3014 (5.5%)	0.002
Akute und chronische Nierenerkrankung	7754 (20.5%)	10,013 (18.3%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²)	4780 (12.7%)	6362 (11.6%)	<0.001
Krebs	1688 (4.5%)	2333 (4.3%)	0.137
Behandlung			
Herzkathetheruntersuchung	759 (2.0%)	1535 (2.8%)	<0.001
Perkutane Koronare Intervention	334 (0.9%)	644 (1.2%)	<0.001
Koronare Bypass- Operation	134 (0.4%)	230 (0.4%)	0.116

Systemische Thrombolyse	3914 (10.4%)		6649 (12.2%)	<0.001
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	1428 (3.8%)		3107 (5.7%)	<0.001
Chirurgische KarotisEmbolektomie und Thrombektomie	15 (0.04%)		67 (0.12%)	<0.001
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts				
Tod im Krankenhaus	3198 (8.5%)		4598 (8.4%)	0.750
Kardiopulmonale Reanimation	394 (1.0%)		630 (1.2%)	0.120
Schock	527 (1.4%)		982 (1.8%)	<0.001
Venöse Thromboembolie	652 (1.7%)		1241 (2.3%)	<0.001
Tiefe Venenthrombose und/ oder Thrombophlebitis	379 (1.0%)		741 (1.4%)	<0.001
Lungenembolie	294 (0.8%)		540 (1.0%)	0.001
Pneumonie	2635 (7.0%)		4075 (7.5%)	0.006
Akutes Nierenversagen	1447 (3.8%)		2628 (4.8%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	222 (0.6%)		332 (0.6%)	0.708
Myokardinfarkt	851 (2.3%)		1448 (2.6%)	<0.001
Intrazerebrale Blutung	1028 (2.7%)		1683 (3.1%)	0.002
Gastrointestinale Blutung	333 (0.9%)		611 (1.1%)	<0.001
Transfusion von Blutbestandteilen	1885 (5.0%)		3174 (5.8%)	<0.001

Bemerkenswert ist, dass Myokardinfarkte, VTE-Ereignisse (venöse Thromboembolien) und intrakranielle Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Landkreisen mit hohen CO-Konzentrationen leben, häufiger auftraten (**Tabelle 1**). Hohe CO-Konzentrationen zeigten sich nicht unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten als auch Reperfusionstrategien mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert (OR 0,961 [95%CI 0,914-1,009], P=0,110). Interventionelle und chirurgische Reperfusionbehandlungen wurden jedoch bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten, die in Bezirken mit hoher CO-Langzeitexposition leben, häufiger durchgeführt (**Tabelle 2, Abbildung 3**).

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Kohlenmonoxid-Konzentration und Krankenhaussterblichkeit sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

	Univariates Regressionsmodell		Multiveriatives Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	0.992 (0.947-1.040)	0.750	0.988 (0.941-1.038)	0.643	0.961 (0.914-1.009)	0.110
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	1.037 (0.929-1.158)	0.518	1.027 (0.914-1.154)	0.656	1.000 (0.889-1.125)	0.996
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	0.969 (0.919-1.021)	0.235	0.969 (0.918-1.024)	0.263	0.940 (0.890-0.993)	0.027
Systemische Thrombolyse	1.197 (1.148-1.248)	<0.001	1.180 (1.131-1.230)	<0.001		
Perkutane mechanische Thrombektomie Hirnarterie	1.533 (1.438-1.634)	<0.001	1.514 (1.419-1.615)	<0.001		
Chirurgische Karotisemblektomie und Thrombektomie	3.087 (1.764-5.405)	<0.001	3.118 (1.780-5.462)	<0.001		

Die multivariate logistische Regressionsanalyse, die den Einfluss der CO-Konzentrationen in allen Bundesländern Deutschlands untersuchte, bestätigte, dass die CO-Konzentrationen nicht unabhängig von anderen Faktoren (hier Wohngebietstyp und Gebietsnutzung) mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate von >8% bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall assoziiert waren (OR 0,933 [95%CI 0,001-1730,971], P=0,986) (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Assoziation verschiedener Luftverschmutzungsparameter mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate von >8% bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall (univariable and multivariable logistisches Regressionsmodell).

Univariables Regressionsmodell		Multivariables Regressionsmodell (angepasst für Wohngebietstyp [Industrie, Verkehr, ländlich])		Multivariables Regressionsmodell (angepasst für Flächennutzung [Industrie, Verkehr, Wohnen])		Multivariables Regressionsmodell (angepasst für [städtisch, vorstädtisch und Wohnen])	
OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert

CO Konzentration	0.272 88.991)	(0.001-	0.659 0.242 197.492	(0.000- 0.67 0.846 8	0.959 0.933 (0.001- 0.986 1730.971)
Benzol	0.785 3.946)	(0.156-	0.769 2.425 21.225)	(0.277- 0.42 0.514 4 3.172)	(0.083- 0.473 1.533 (0.158- 0.712 14.831)
O₃ Konzentration	0.988 1.019)	(0.957-	0.440 1.006 1.048)	(0.965- 0.78 0.991 8 1.023)	(0.960- 0.584 1.011 (0.970- 0.593 1.055)
NO Konzentration	1.004 1.015)	(0.992-	0.540 1.002 1.015)	(0.988- 0.81 1.003 4 1.016)	(0.989- 0.697 1.001 (0.986- 0.906 1.016)
NO₂ Konzentration	1.001 1.016)	(0.986-	0.869 0.998 1.018)	(0.979- 0.86 1.006 9 1.024)	(0.989- 0.482 1.003 (0.982- 0.757 1.026)
SO₂ Konzentration	1.450 2.084)	(1.009-	0.045 1.404 2.028)	(0.972- 0.07 1.568 0 2.350)	(1.046- 0.029 1.518 (1.012- 0.044 2.278)
PM_{2.5} Feinstaubpartikelk onzentrationen	0.894 1.060)	(0.754-	0.198 0.914 1.117)	(0.748- 0.37 0.879 8 1.054)	(0.733- 0.164 0.898 (0.728- 0.317 1.108)
PM₁₀ Grobstaubkonzentrationen	1.022 1.081)	(0.967- 0.440 1.016 1.091) 6	(0.947- 0.65 1.018 1.088) 1.096	(0.953- 0.588 1.011 (0.933- 0.788 rationen	

4.1.3 BENZOL

Patientinnen und Patienten, die in einem der zehn Landkreise in Deutschland mit den höchsten Benzolkonzentrationen wohnten, wiesen eine höhere Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie auf. Außerdem war die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den Landkreisen mit hohen Benzolkonzentrationen größer (15,0 % vs. 12,8 %, P<0,001) (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Patientencharakteristika, Anamnese, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in zehn Bundesländern mit den höchsten vs. zehn Bundesländern mit den niedrigsten Benzolkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit der niedrigsten Benzol Konzentration (n= 60,919; 55.6%)	Bundesbezirke mit der höchsten Benzol Konzentration (n= 48,588; 44.4%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre	41,459 (68.1%)	33,275 (68.5%)	0.131
Weibliches Geschlecht	29,563 (48.5%)	23,344 (48.0%)	0.111
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	2877 (4.7%)	2289 (4.7%)	0.928

Diabetes mellitus	16,283 (26.7%)	13,391 (27.6%)	0.002
Essentielle arterielle Hypertonie	39,922 (65.5%)	32,829 (67.6%)	<0.001
Hyperlipidämie	20,996 (34.5%)	21,472 (44.2%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	10,605 (17.4%)	8592 (17.7%)	0.234
Herzinsuffizienz	7804 (12.8%)	7280 (15.0%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2792 (4.6%)	2189 (4.5%)	0.539
Vorhofflimmern/-flattern	18,146 (29.8%)	15,202 (31.3%)	<0.001
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	3296 (5.4%)	2593 (5.3%)	0.591
Akute und chronische Nierenerkrankung	10,631 (17.5%)	11,306 (23.3%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²)	6634 (10.9%)	6023 (12.4%)	<0.001
Krebs	2831 (4.6%)	2027 (4.2%)	<0.001
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	1619 (2.7%)	933 (1.9%)	<0.001
Perkutane Koronare Intervention	719 (1.2%)	376 (0.8%)	<0.001
Koronare Bypass Operation	195 (0.3%)	250 (0.5%)	<0.001
Systemische Thrombolyse	6809 (11.2%)	5728 (11.8%)	0.002
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	3061 (5.0%)	1876 (3.9%)	<0.001
Chirurgische Karotisemblektomie und Thrombektomie	69 (0.1%)	42 (0.1%)	0.166
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	5012 (8.2%)	4158 (8.6%)	0.050
Kardiopulmonale Reanimation	696 (1.1%)	612 (1.3%)	0.076
Schock	1162 (1.9%)	863 (1.8%)	0.109
Venöse Thromboembolie	1335 (2.2%)	1078 (2.2%)	0.760
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	832 (1.4%)	680 (1.4%)	0.634
Lungenembolie	573 (0.9%)	404 (0.8%)	0.056
Pneumonie	4237 (7.0%)	3726 (7.7%)	<0.001
Akutes Nierenversagen	2940 (4.8%)	2110 (4.3%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	343 (0.6%)	254 (0.5%)	0.368
Myokardinfarkt	1594 (2.6%)	1174 (2.4%)	0.036
Intrazerebrale Blutung	2105 (3.5%)	1940 (4.0%)	<0.001
Gastrointestinale Blutung	715 (1.2%)	503 (1.0%)	0.030
Transfusion von Blutbestandteilen	3336 (5.5%)	2691 (5.5%)	0.653

Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus war bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Landkreisen mit hohen Benzolkonzentrationen lebten, leicht erhöht (8,6 % vs. 8,2 %, $P=0,050$) (**Tabelle 4**). Die multivariaten Regressionen zeigten, dass, wenn der Wohnsitz des Patientinnen und Patienten in einem Landkreis mit hohen Benzolkonzentrationen lag, die Lage des Wohnsitzes unabhängig von anderen Faktoren (Adjustierung 2) mit einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus bei allen Patientinnen und Patienten (OR 1,082 [95%CI 1,034-1,132], $P=0,001$) und bei Patientinnen und Patienten im Alter von 70 Jahren und älter (OR 1,060 [95%CI 1,008-1,114], $P=0,024$), aber besonders ausgeprägt (mit der stärksten Assoziation) bei den jüngeren Patientinnen und Patienten (<70 Jahre) (OR 1,233 [95%CI 1,109-1,370], $P<0,001$) assoziiert war (**Tabelle 5, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Benzolkonzentration und Todesfällen sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

	Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	1.044 (1.000-1.090)	0.050	1.055 (1.009-1.104)	0.019	1.082 (1.034-1.132)	0.001
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	1.104 (1.000-1.219)	0.049	1.210 (1.089-1.345)	<0.001	1.233 (1.109-1.370)	<0.001
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	1.027 (0.979-1.077)	0.278	1.033 (0.983-1.086)	0.203	1.060 (1.008-1.114)	0.024
Systemische Thrombolyse	1.062 (1.023-1.102)	0.002	1.062 (1.023-1.103)	0.002		
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	0.759 (0.716-0.805)	<0.001	0.780 (0.735-0.827)	<0.001		
Chirurgische Karotis-Embolektomie und Thrombektomie	0.763 (0.520-1.120)	0.167	0.764 (0.519-1.124)	0.172		

Dieses Ergebnis konnte aber nicht in der Unabhängigkeit von Wohngebietstyp und Gebietsnutzung bestätigt werden, wenn alle Landkreise Deutschlands mit bei der Analyse berücksichtigt wurden und nach einer erhöhten Sterblichkeitsrate von >8% geschaut wurde (OR 1,533 [95%CI 0,158-14,831], P=0,712) (**Tabelle 3**).

4.1.4 OZON (O₃)

Trotz höherer Prävalenz von den Begleiterkrankungen mit Adipositas, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern/-flattern sowie akuten und chronischen Nierenerkrankungen in den Landkreisen mit niedriger Langzeit-O₃-Exposition war die Rate eines Versterbens im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Landkreisen mit niedriger LangzeitO₃Konzentrationen wohnten, ähnlich der der Patientinnen und Patienten, die in Landkreisen mit hohen O₃-Konzentrationen lebten (8,6% vs. 8,6%, P=0,658) (**Tabelle**

6)

Tabelle 6: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten bzw. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten

Parameter	Bundesbezirke m der niedrigsten Konzentration 43,512; 45.1%	zon (n= der höchsten Konzentration 53,006; 54.9%)	Bundesbezirke mOzon (n= der höchsten Konzentration 53,006; 54.9%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre	30,245 (69.5%)			<0.001
Weibliches Geschlecht	20,804 (47.8%)		25,578 (48.3%)	0.158
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	2625 (6.0%)		2462 (4.6%)	<0.001
Diabetes mellitus	13,977 (32.1%)		15,304 (28.9%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	27,611 (63.5%)		35,821 (67.6%)	<0.001
Hyperlipidämie	16,405 (37.7%)		19,769 (37.3%)	0.194
Komorbiditäten				
Koronare Herzkrankheit	7163 (16.5%)		9757 (18.4%)	<0.001
Herzinsuffizienz	7754 (17.8%)		6222 (11.7%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2085 (4.8%)		2359 (4.5%)	0.012
Vorhofflimmern/-flattern	13,922 (32.0%)		15,751 (29.7%)	<0.001
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2210 (5.1%)		3187 (6.0%)	<0.001
Ozonkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.				
(COPD)				
Akute und chronische Nierenerkrankung	10,158 (23.3%)		8664 (16.3%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m ²)	6097 (14.0%)		5417 (10.2%)	<0.001
Krebs	1791 (4.1%)		2392 (4.5%)	0.003
Behandlung				
Herzkatheteruntersuchung	862 (2.0%)		1340 (2.5%)	<0.001
Perkutane Koronare Intervention	423 (1.0%)		667 (1.3%)	<0.001
Koronare Bypass-Operation	197 (0.5%)		215 (0.4%)	0.264
Systemische Thrombolysen	4033 (9.3%)		5971 (11.3%)	<0.001

Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	1419 (3.3%)	2417 (4.6%)	<0.001
Chirurgische Karotisembolektomie und Thrombektomie	35 (0.1%)	38 (0.1%)	0.623
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	3728 (8.6%)	4584 (8.6%)	0.658
Kardiopulmonale Reanimation	524 (1.2%)	711 (1.3%)	0.059
Schock	720 (1.7%)	963 (1.8%)	0.056
Venöse Thromboembolie	886 (2.0%)	939 (1.8%)	0.003
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	562 (1.3%)	585 (1.1%)	0.007
Lungenembolie	369 (0.8%)	361 (0.7%)	0.003
Pneumonie	3430 (7.9%)	3996 (7.5%)	0.046
Akutes Nierenversagen	2024 (4.7%)	2271 (4.3%)	0.006
ST-Hebungsinfarkt	282 (0.6%)	315 (0.6%)	0.289
Myokardinfarkt	897 (2.1%)	1161 (2.2%)	0.168
Intrazerebrale Blutung	1179 (2.7%)	1577 (3.0%)	0.014
Gastrointestinale Blutung	396 (0.9%)	584 (1.1%)	0.003
Transfusion von Blutbestandteilen	2318 (5.3%)	2990 (5.6%)	0.033

Nach Adjustierung für die Parameter Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Reperfusionstherapien war das Wohnen/Leben in Landkreisen mit hohen Langzeit-O₃-Konzentrationen mit einer erhöhten Sterberate im Krankenhaus verbunden (OR 1,123 [95%CI 1,070-1,178], P<0,001). Die Assoziation war bei Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahren stärker ausgeprägt (OR 1,236 [95%CI 1,103-1,386], P<0,001) als bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall ≥70 Jahren (OR 1,080 [95%CI 1,024-1,138], P=0,005) (**Tabelle 7, Abbildung 3 A, C, D**).

Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert

Tabelle 7: Assoziation von Ozonkonzentrationen mit Krankenhaussterblichkeit und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistischen Regressionsmodell).

Tod im Krankenhaus und Patienten ≥ 70 Jahre	1.005 (0.956-1.057) bei Patientinnen	0.834	1.116 (1.059-1.176)	<0.001	1.080 (1.024-1.138) 0.005
Tod im Krankenhaus	1.010 (0.966-1.057)	0.658	1.160 (1.106-1.216)	<0.001	1.123 (1.070-1.178) <0.001
Tod im Krankenhaus Patienten < 70 Jahre	1.139 (1.024-1.267) bei Patientinnen und	0.017	1.271 (1.135-1.424)	<0.001	1.236 (1.103-1.386) <0.001
Chirurgische Karotis Embolektomie und Thrombektomie	0.891 (0.563-1.411)	0.623	0.882 (0.555-1.400)	0.593	
Systemische Thrombolyse	1.243 (1.191-1.296)			<0.001	1.200 (1.150-1.252) <0.001
Perkutane Thrombektomie der Hirnarterie	1.417 (1.326-1.515) mechanische			<0.001	1.389 (1.298-1.486) <0.001

Dennoch waren höhere O_3 -Konzentrationen in der deutschlandweiten Analyse nicht unabhängig von Wohngebietstyp und Gebietsnutzung mit einer erhöhten Fallsterblichkeit von $>8\%$ assoziiert (OR 1,011 [95%CI 0,970-1,055], $P=0,593$) (Tabelle 3).

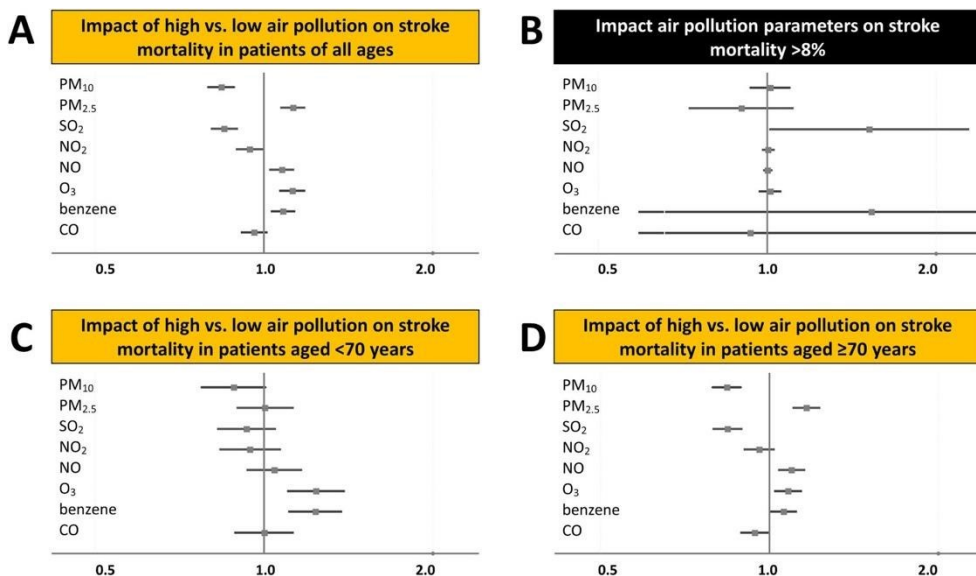


Abbildung 3: Einfluss der Luftverschmutzung auf die Schlaganfallmortalität

Panel A – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten jeden Alters

Panel B – Auswirkungen einer Luftverschmutzungs-Langzeitexposition als Prädiktor für eine Krankenhaussterblichkeit >8% bei ischämischen Schlaganfallpatienten jeden Alters

Panel C – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten unter 70 Jahren

Panel D – Auswirkungen hoher Langzeitexposition gegenüber niedriger Langzeitexposition der Luftverschmutzung auf die Sterblichkeit im Krankenhaus von ischämischen Schlaganfallpatienten im Alter von 70 Jahren oder älter

(Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtman, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital casefatality rate of ischemic stroke patients. *Thromb Res.* 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22)

4.1.5 STICKSTOFFMONOXID (NO)

In den deutschen Landkreisen mit den höchsten NO-Konzentrationen traten häufiger ischämische Schlaganfälle bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen auf, begleitet von leicht erhöhter, aber nicht signifikant erhöhter, Sterblichkeitsrate im Krankenhaus (8,6 % vs. 8,3 %, $P=0,075$) (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten

Stickstoffdioxidkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke der niedrigsten Stickoxid Konzentration (n= 92,143; 72.5%)	mit Bundesbezirke mit der höchsten Stickoxid Konzentration (n= 34,991; 27.5%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre	63,683 (69.1%)	23,249 (66.4%)	<0.001
Weibliches Geschlecht	45,023 (48.9%)	16,705 (47.7%)	<0.001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	3611 (3.9%)	1549 (4.4%)	<0.001
Diabetes mellitus	23692 (25.7%)	10598 (30.3%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	60,743 (65.9%)	23,839 (68.1%)	<0.001
Hyperlipidämie	31,819 (34.5%)	13,602 (38.9%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	15,944 (17.3%)	6677 (19.1%)	<0.001
Herzinsuffizienz	10,561 (11.5%)	4875 (13.9%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4211 (4.6%)	1776 (5.1%)	<0.001
Vorhofflimmern/-flattern	28,207 (30.6%)	10,419 (29.8%)	0.004
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	5090 (5.5%)	2173 (6.2%)	<0.001
Akute und chronische Nierenerkrankung	16,709 (18.1%)	7097 (20.3%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m ²)	10755 (11.7%)	4700 (13.4%)	<0.001
Krebs	4436 (4.8%)	1525 (4.4%)	0.001
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	2460 (2.7%)	900 (2.6%)	0.332
Perkutane Koronare Intervention	1123 (1.2%)	444 (1.3%)	0.469
Koronare Bypass-Operation	318 (0.3%)	212 (0.6%)	<0.001
Systemische Thrombolyse	11,190 (12.1%)	3955 (11.3%)	<0.001
Perkutane mechanische Thrombektomie Hirnarterie	4859 (5.3%)	1581 (4.5%)	<0.001
Chirurgische Karotisembolektomie und Thrombektomie	80 (0.1%)	21 (0.1%)	0.130
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	7646 (8.3%)	3012 (8.6%)	0.075
Kardiopulmonale Reanimation	1129 (1.2%)	418 (1.2%)	0.656
Schock	1569 (1.7%)	600 (1.7%)	0.883
Venöse Thromboembolie	2122 (2.3%)	709 (2.0%)	0.003
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	1307 (1.4%)	382 (1.1%)	<0.001
Lungenembolie	873 (0.9%)	341 (1.0%)	0.657
Pneumonie	6617 (7.2%)	2691 (7.7%)	0.002
Akutes Nierenversagen	4537 (4.9%)	1485 (4.2%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	535 (0.6%)	227 (0.6%)	0.160

Myokardinfarkt	2605 (2.8%)	922 (2.6%)	0.062
Intrazerebrale Blutung	2771 (3.0%)	878 (2.5%)	<0.001
Gastrointestinale Blutung	1018 (1.1%)	345 (1.0%)	0.066
Transfusion von Blutbestandteilen	4892 (5.3%)	1899 (5.4%)	0.403

Das Wohnen/Leben in den Landkreisen mit den höchsten NO-Konzentrationen war aber mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Reperfusionverfahren assoziiert (OR 1,076 [95%CI 1,027-1,127], P=0,002). Diese Assoziation zeigte sich vor allem bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre (OR 1,094 [95%CI 1,039-1,152], P=0,001), nicht aber bei jüngeren Patientinnen und Patienten < 70 Jahre (OR 1,042 [95%CI 0,9351,162], P=0,457) (**Tabelle 9, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Stickoxidkonzentrationen und Todesfällen sowie unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

	Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	1.041 (0.996-1.088)	0.075	1.062 (1.014-1.113)	0.010	1.076 (1.027-1.127)	0.002
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten < 70 Jahre	0.989 (0.894-1.094)	0.830	1.036 (0.930-1.154)	0.524	1.042 (0.935-1.162)	0.457
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre	1.079 (1.027-1.133)	0.003	1.080 (1.026-1.137)	0.003	1.094 (1.039-1.152)	0.001
Systemische Thrombolyse	0.922 (0.887-0.958)	<0.001	0.930 (0.895-0.967)	<0.001		
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	0.850 (0.802-0.901)	<0.001	0.874 (0.824-0.927)	<0.001		
Chirurgische Karotisembolektomie und Thrombektomie	0.69 (0.427-1.118)	0.132	0.669 (0.413-1.082)	0.102		

Wenn die Daten aller Bundesländer deutschlandweit mit Luftschadstoffmessungen von NO berücksichtigt wurden, fanden wir allerdings keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der NO-Konzentrationen und der Sterblichkeitsrate im Krankenhaus von >8% (OR 1,001 [95%CI 0,986-1,016], P=0,906) (**Tabelle 3**).

4.1.6 STICKSTOFFDIOXID (NO₂)

Obwohl Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Landkreisen mit höheren NO₂-Konzentrationen wohnten, häufiger an Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Nierenerkrankungen litten, war die Rate von unerwünschten Ereignissen im Krankenhaus (Myokardinfarkt, intrakranielle Blutungen und VTEEreignisse) niedriger als bei Patientinnen und Patienten, die in Landkreisen mit niedrigeren NO₂-Konzentrationen wohnten. Darüber hinaus war das Verstreben im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Bundesländern mit höheren NO₂-Konzentrationen wohnten, niedriger (7,9% vs. 8,4%, P=0,006) (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Patientencharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Stickstoffdioxidkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit der niedrigsten Stickstoffdioxidkonzentration (n= 85,666; 73.9%)	Bundesbezirke mit der höchsten Stickstoffdioxidkonzentration (n= 30,203; 26.1%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre	71,338 (69.2%)	17,467 (66.1%)	<0.001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	4335 (4.2%)	1183 (4.5%)	0.051
Diabetes mellitus	26,570 (25.8%)	8000 (30.3%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	69,014 (66.9%)	17,626 (66.7%)	0.510
Hyperlipidämie	35,593 (34.5%)	10,597 (40.1%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	17,847 (17.3%)	5101 (19.3%)	<0.001

Herzinsuffizienz	11751 (11.4%)	3917 (14.8%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4488 (4.4%)	1405 (5.3%)	<0.001
Vorhofflimmern/-flattern	31,853 (30.9%)	7784 (29.5%)	<0.001
Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	5617 (5.4%)	1615 (6.1%)	<0.001
Akute und chronische Nierenerkrankung	18,261 (17.7%)	6124 (23.2%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²)	11,442 (11.1%)	4042 (15.3%)	<0.001
Krebs	4926 (4.8%)	1033 (3.9%)	0.001
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	2767 (2.7%)	701 (2.7%)	0.796
Perkutane koronare Intervention	1230 (1.2%)	348 (1.3%)	0.101
Koronare Bypass-Operation	366 (0.4%)	248 (0.6%)	<0.001
Systemische Thrombolyse	12,588 (12.2%)	2665 (10.1%)	<0.001
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	5588 (5.4%)	931 (3.5%)	<0.001
Chirurgische Karotisemblektomie und Thrombektomie	86 (0.1%)	19 (0.1%)	0.622
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Weibliches Geschlecht	50,334 (48.8%)	12,428 (47.1%)	<0.001
Tod im Krankenhaus	8676 (8.4%)	2084 (7.9%)	0.006
Kardiopulmonale Reanimation	1269 (1.2%)	275 (1.0%)	0.012
Schock	1771 (1.7%)	416 (1.6%)	0.109
Venöse Thromboembolie	2374 (2.3%)	515 (1.9%)	0.001
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	1461 (1.4%)	304 (1.2%)	0.001
Lungenembolie	981 (1.0%)	222 (0.8%)	0.099
Pneumonie	7505 (7.3%)	1933 (7.3%)	0.833

Akutes Nierenversagen	5087 (4.9%)	1079 (4.1%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	602 (0.6%)	176 (0.7%)	0.128
Myokardinfarkt	2889 (2.8%)	569 (2.2%)	<0.001
Intrazerebrale Blutung	3238 (3.1%)	629 (2.4%)	<0.001
Gastrointestinale Blutung	1130 (1.1%)	245 (0.9%)	0.018
Transfusion von Blutbestandteilen	5599 (5.4%)	1279 (4.8%)	0.403

Dies wurde auch durch die multivariaten Regressionen bestätigt (**Tabelle 11, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 11: Assoziation von Stickstoffdioxid-Konzentrationen mit der Sterblichkeit im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell).

	Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	0.932 (0.887-0.980)	0.006	0.913 (0.867-0.963)	0.001	0.943 (0.895-0.994)	0.029
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	0.906 (0.809-1.014)	0.087	0.921 (0.816-1.040)	0.184	0.944 (0.835-1.066)	0.353
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	0.963 (0.911-1.019)	0.189	0.926 (0.873-0.982)	0.010	0.958 (0.903-1.016)	0.149
Systemische Thrombolyse	0.807 (0.772-0.843)	<0.001	0.821 (0.786-0.859)	<0.001		
Perkutane Thrombektomie der Hirnarterie	0.637 (0.594-0.684)	<0.001	0.661 (0.616-0.710)	<0.001		
		0.559	0.849 (0.516-1.398)	0.520		
Chirurgische Embolektomie und Thrombektomie	0.862 (0.524-1.417)					

Wenn man den Fokus auf alle Landkreise in Deutschland mit NO₂-Messungen ausweitet, waren höhere NO₂-Konzentrationen nicht unabhängig mit einer

Fallsterblichkeitsrate von >8% assoziiert (OR 1,003 [95%CI 0,982-1,026], P=0,757) (Tabelle 3).

4.1.7 SCHWEFELDIOXID (SO₂)

Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die in Landkreisen mit der höchsten SO₂-Konzentration wohnten, waren häufiger jünger als 70 Jahre, häufiger männlich und wiesen bei ähnlichem Komorbiditätenprofil aufgrund des jüngeren Alters eine geringere Häufigkeit der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Das Versterben im Krankenhaus war in den Landkreisen mit den höchsten SO₂Konzentrationen erstaunlicherweise niedriger als in den Landkreisen mit den niedrigsten SO₂-Konzentrationen (7,6 % vs. 8,5 %, P<0,001) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Patientenmerkmale, medizinische Vorgeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten Schwefeldioxidkonzentrationen in den Jahren 2015–2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit den niedrigsten Schwefeldioxidkonzentrationen (n= 85,666; 73.9%)	Bundesbezirke mit den höchsten Schwefeldioxidkonzentrationen (n= 30,203; 26.1%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre	58,884 (68.7%)	20,126 (66.6%)	<0.001
Weibliches Geschlecht	41,871 (48.9%)	30,202 (26.1%)	<0.001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	4845 (5.7%)	1925 (6.4%)	<0.001
Diabetes mellitus	25,942 (30.3%)	7805 (25.8%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	60,023 (70.1%)	20,114 (66.6%)	<0.001
Hyperlipidämie	33,933 (39.6%)	11,173 (37.0%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	14,792 (17.3%)	5653 (18.7%)	<0.001
Herzinsuffizienz	10,842 (12.7%)	4374 (14.5%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4090 (4.8%)	1529 (5.1%)	0.046
Vorhofflimmern/-flattern	26,542 (31.0%)	9194 (30.4%)	0.080
Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	5148 (6.0%)	1780 (5.9%)	0.471
Akute und chronische Nierenerkrankung	16,421 (19.2%)	5704 (18.9%)	0.283

Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²)	9959 (11.6%)	3575 (11.8%)	0.327
Krebs	4064 (4.7%)	1248 (4.1%)	<0.001
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	1979 (2.3%)	700 (2.3%)	0.948
Perkutane koronare Intervention	840 (1.0%)	307 (1.0%)	0.590
Koronare Bypass-Operation	338 (0.4%)	155 (0.5%)	0.007
Systemische Thrombolysen	9891 (11.5%)	3057 (10.1%)	<0.001
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	3836 (4.5%)	1410 (4.7%)	0.171
Chirurgische Karotisembolktomie und Thrombektomie	77 (0.1%)	26 (0.1%)	0.904
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	7314 (8.5%)	2292 (7.6%)	<0.001
Kardiopulmonale Reanimation	997 (1.2%)	312 (1.0%)	0.067
Schock	1330 (1.6%)	438 (1.5%)	0.220
Venöse Thromboembolie	1885 (2.2%)	695 (2.3%)	0.308
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	1245 (1.5%)	394 (1.3%)	0.062
Lungenembolie	682 (0.8%)	317 (1.0%)	<0.001
Pneumonie	6222 (7.3%)	2177 (7.2%)	0.756
Akutes Nierenversagen	3870 (4.5%)	1175 (3.9%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	458 (0.5%)	188 (0.6%)	0.079
Myokardinfarkt	2104 (2.5%)	726 (2.4%)	0.633
Intrazerebrale Blutung	2260 (2.6%)	695 (2.3%)	0.001
Gastrointestinale Blutung	854 (1.0%)	275 (0.9%)	0.196
Transfusion von Blutbestandteilen	4676 (5.5%)	1582 (5.2%)	0.147

Dies zeigte sich auch in den multivariaten Regressionen für alle (OR 0,850 [95%CI 0,807-0,894], P<0,001) und für Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre (OR 0,841 [95%CI 0,795-0,891], P<0,001), aber nicht bei Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre (OR 0,930 [95%CI 0,828-1,044], P=0,217) (**Tabelle 13, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 13: Assoziation von Schwefeldioxidkonzentrationen mit Todesfällen im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts

	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	0.880 (0.838-0.924)	<0.001	0.853 (0.810-0.897)	<0.001	0.850 (0.807-0.894)	<0.001
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	0.907 (0.813-1.012)	0.081	0.931 (0.829-1.045)	0.223	0.930 (0.828-1.044)	0.217
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	0.888 (0.840-0.938)	0.001	0.846 (0.800-0.896)	<0.001	0.841 (0.795-0.891)	<0.001
Systemische Thrombolyse	0.863 (0.827-0.901)	<0.001	0.857 (0.821-0.895)	<0.001		
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	1.045 (0.981-1.112)	0.171	0.948 (0.607-1.481)	0.814		
Chirurgische Embolektomie und Thrombektomie	0.958 (0.614-1.494)	0.849	1.028 (0.965-1.094)	0.397		

bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

Univariates Regressionsmodell	Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *	Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **
-------------------------------	---	---

Interessanterweise war die SO₂-Konzentration in der deutschlandweiten Analyse (mit Einbeziehung aller Landkreise mit 5-Jahres SO₂-Messungen) signifikant mit einer Sterblichkeit im Krankenhaus von >8% assoziiert, unabhängig vom Wohngebietstyp (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) sowie von der Gebietsnutzung (Industrie, Verkehr, Wohnen) (OR 1,518 [95%CI 1,012-2,278], P=0,044) (**Tabelle 3**).

4.1.8 PM_{2,5}-FEINSTAUB

Trotz eines ähnlichen Komorbiditätenprofil verstarben Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die in Landkreisen mit den höchsten Langzeitkonzentrationen für PM_{2,5}-Feinstaub lebten, häufiger während des Krankenhausaufenthalts (8,8% vs. 8,0%, P<0,001) (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Patientenmerkmale, Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Bundesländern mit den höchsten im Vergleich zu den zehn Bundesländern mit den niedrigsten PM_{2,5}Staubpartikelkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit den niedrigsten PM _{2.5} Feinstaubpartikelkonzentrationen (n= 75,933; 68.0%)	Bundesbezirke mit den höchsten PM _{2.5} Feinstaubpartikelkonzentrationen (n= 35,671; 32.0%)	P-Wert
Alter ≥70 Jahre <0.001	51,626 (68.0%)	23,907 (67.0%)	0.001
Weibliches Geschlecht	37,293 (49.1%)	16,962 (47.6%)	

Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	4356 (5.7%)	1827 (5.1%)	<0.001
Diabetes mellitus	20,978 (27.6%)	10,267 (28.8%)	<0.001
Essentielle arterielle Hypertonie	51,469 (67.8%)	22,853 (64.1%)	<0.001
Hyperlipidämie	27,606 (36.4%)	12,623 (35.4%)	0.002
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	13,498 (17.8%)	6385 (17.9%)	0.615
Herzinsuffizienz	9756 (12.8%)	4904 (13.7%)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3584 (4.7%)	1823 (5.1%)	0.005
Vorhofflimmern/-flattern	23,884 (31.5%)	10,563 (29.6%)	<0.001
Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	4725 (6.2%)	1949 (5.5%)	<0.001
Akute und chronische Nierenerkrankung	15,290 (20.1%)	6616 (18.5%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²)	9307 (12.3%)	4348 (12.2%)	0.748
Krebs	3692 (4.9%)	1589 (4.5%)	0.003
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	1758 (2.3%)	830 (2.3%)	0.904
Perkutane koronare Intervention	714 (0.9%)	385 (1.1%)	0.028
Koronare Bypass- Operation	281 (0.4%)	183 (0.5%)	0.001
Systemische Thrombolyse	9064 (11.9%)	4445 (12.5%)	0.012
Perkutane mechanische Thrombektomie Hirnarterie	3656 (4.8%)	1450 (4.1%)	<0.001
Chirurgische Karotis- Embolektomie und Thrombektomie	62 (0.1%)	28 (0.1%)	0.862
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	6109 (8.0%)	3134 (8.8%)	<0.001
Kardiopulmonale Reanimation	881 (1.2%)	430 (1.2%)	0.513
Schock	1157 (1.5%)	544 (1.5%)	0.986
Venöse Thromboembolie	1612 (2.1%)	733 (2.1%)	0.460
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	1018 (1.3%)	389 (1.1%)	<0.001
Lungenembolie	608 (0.8%)	365 (1.0%)	<0.001
Pneumonie	5549 (7.3%)	2711 (7.6%)	0.082
Akutes Nierenversagen	3737 (4.9%)	1518 (4.3%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	372 (0.5%)	218 (0.6%)	0.009
Myokardinfarkt	1918 (2.5%)	960 (2.7%)	0.104
Intrazerebrale Blutung	2077 (2.7%)	1047 (2.9%)	0.059
Gastrointestinale Blutung	777 (1.0%)	359 (1.0%)	0.794
Transfusion von Blutbestandteilen	3995 (5.3%)	1911 (5.4%)	0.504

Dieses Ergebnisse bestätigte sich in den adjustierten logistischen Regressionsmodellen für Patientinnen und Patienten jeden Alters (OR 1,126 [95%CI 1,074-1,180], P<0,001) und für Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre (OR 1,163 [95%CI 1,104-1,226], P<0,001) , nicht aber für Patientinnen und Patienten <70 Jahre (OR 1,003 [95%CI 0,896-1,123], P=0,960 (**Tabelle 15, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 15: Assoziation von PM_{2,5}-Staubpartikelkonzentrationen mit der Sterblichkeit im Krankenhaus und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

	Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	1.101 (1.052-1.152)	<0.001	1.112 (1.060-1.165)	<0.001	1.126 (1.074-1.180)	<0.001
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	0.964 (0.867-1.071)	0.497	1.003 (0.896-1.121)	0.965	1.003 (0.896-1.123)	0.960
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	1.146 (1.090-1.205)	<0.001	1.149 (1.090-1.210)	<0.001	1.163 (1.104-1.226)	<0.001
Systemische Thrombolyse	1.050 (1.011-1.091)	0.012	1.050 (1.011-1.092)	0.012		
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	0.838 (0.787-0.891)	<0.001	0.849 (0.797-0.904)	<0.001		
Chirurgische Karotisembolektomie und Thrombektomie	0.961 (0.615-1.502)	0.863	0.993 (0.635-1.553)	0.975		

In der Analyse mit Einbeziehung aller Landkreise war eine erhöhte PM_{2,5}Feinstaubkonzentration allerdings nicht unabhängig mit einer Sterblichkeitsrate von >8% assoziiert (OR 0,898 [95%CI 0,728-1,108], P=0,317) (**Tabelle 3**).

4.1.9 PM₁₀ FEINSTAUB PARTIKEL

Obwohl wir keine großen Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten, welche in den Landkreisen mit hohen und niedrigen PM₁₀-Konzentrationen lebten, ausmachen konnten, war das Versterben in

den Landkreisen mit hohen PM₁₀-Konzentrationen niedriger (7,6% vs. 8,9%, P<0,001) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Patienteneigenschaften, Krankengeschichte, Präsentation, Behandlung und unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den zehn Landkreisen mit den höchsten vs. den zehn Landkreisen mit den niedrigsten PM₁₀-Staubpartikelkonzentrationen in den Jahren 2015-2019 in Deutschland.

Parameter	Bundesbezirke mit den niedrigsten PM ₁₀ Feinstaubpartikelkonzentrationen (n= 75,933; 68.0%)	Bundesbezirke mit den höchsten PM ₁₀ Feinstaubpartikelkonzentrationen (n= 35,671; 32.0%)	P-Wert
Alter≥70 Jahre	57,007 (67.9%)	18,824 (70.2%)	<0.001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	4153 (4.9%)	1186 (4.4%)	0.001
Diabetes mellitus	22,829 (27.2%)	7126 (26.6%)	0.052
Essentielle arterielle Hypertonie	55,955 (66.6%)	17,479 (65.2%)	<0.001
Hyperlipidämie	29,925 (35.6%)	9881 (36.8%)	<0.001
Komorbiditäten			
Koronare Herzkrankheit	14,678 (17.5%)	4857 (18.1%)	0.017
Herzinsuffizienz	10183 (12.1%)	3763 (14.0%)	<0.001
Periphere arterielle Hypertonie	3933 (4.7%)	1177 (4.4%)	0.046
Vorhofflimmern/-flattern	25,386 (30.2%)	8337 (31.1%)	0.007
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	4769 (5.7%)	1393 (5.2%)	0.003
Akute und chronische Nierenerkrankung	15,296 (18.2%)	5380 (20.1%)	<0.001
Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m ²)	9229 (11.0%)	3421 (12.8%)	<0.001
Krebs	3923 (4.7%)	1057 (3.9%)	<0.001
Behandlung			
Herzkatheteruntersuchung	2080 (2.5%)	673 (2.5%)	0.759
Perkutane koronare Intervention	927 (1.1%)	346 (1.3%)	0.012
Koronare Bypass Operation	267 (0.3%)	123 (0.5%)	0.001
Systemische Thrombolysen	10,642 (12.7%)	2842 (10.6%)	<0.001
Perkutane mechanische Thrombektomie der Hirnarterie	4938 (5.9%)	982 (3.7%)	<0.001
Chirurgische Karotisembektomie und Thrombektomie	79 (0.1%)	22 (0.1%)	0.570
Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthalts			
Tod im Krankenhaus	7446 (8.9%)	2047 (7.6%)	<0.001
Kardiopulmonale Reanimation	1026 (1.2%)	273 (1.0%)	0.007

Schock	1331 (1.6%)	448 (1.7%)	0.329
Venöse Thromboembolie	1703 (2.0%)	490 (1.8%)	0.040
Tiefe Venenthrombose und/oder Thrombophlebitis	999 (1.2%)	266 (1.0%)	0.008
Weibliches Geschlecht	40,941 (48.7%)	12,582 (46.9%)	<0.001

Lungenembolie	764 (0.9%)	250 (0.9%)	0.733
Pneumonie	6319 (7.5%)	1748 (6.5%)	<0.001
Akutes Nierenversagen	4097 (4.9%)	1115 (4.2%)	<0.001
ST-Hebungsinfarkt	489 (0.6%)	151 (0.6%)	0.720
Myokardinfarkt	2090 (2.5%)	579 (2.2%)	0.002
Intrazerebrale Blutung	2586 (3.1%)	682 (2.5%)	<0.001
Gastrointestinale Blutung	965 (1.1%)	272 (1.0%)	0.068
Transfusion von Blutbestandteilen	4604 (5.5%)	1336 (5.0%)	0.002

Die multivariaten logistischen Regressionen zeigten ebenfalls eine Assoziation zwischen hohen PM₁₀-Partikelkonzentrationen und einer niedrigeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (OR 0,839 [95%CI 0,795-0,885], P<0,001) (**Tabelle 17, Abbildung 3 A, C, D**).

Tabelle 17: Assoziation von PM₁₀-Staubpartikelkonzentrationen mit der Sterblichkeit und unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle).

	Univariates Regressionsmodell		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung I) *		Multivariates Regressionsmodell (Anpassung II) **	
	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert
Tod im Krankenhaus	0.850 (0.807-0.894)	<0.001	0.810 (0.768-0.854)	<0.001	0.839 (0.795-0.885)	<0.001
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten <70 Jahre	0.850 (0.751-0.961)	0.009	0.859 (0.754-0.978)	0.022	0.882 (0.773-1.005)	0.059
Tod im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten ≥70 Jahre	0.831 (0.786-0.879)	<0.001	0.808 (0.763-0.857)	<0.001	0.839 (0.791-0.889)	<0.001
Systemische Thrombolyse	0.817 (0.782-0.854)	<0.001	0.820 (0.784-0.856)	<0.001		
Perkutane mechanische der Hirnarterie	0.609 (0.568-0.653)	<0.001	0.609 (0.568-0.653)	<0.001		Thrombektomie
Chirurgische Karotisemblektomie und Thrombektomie	0.872 (0.544-1.399)	0.571	0.890 (0.554-1.429)	0.629		

Bei Ausweitung der Analysen auf alle Landkreise Deutschlands mit PM₁₀-Messungen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen PM₁₀-Konzentration und Sterblichkeitsrate von >8% (OR 1,011 [95%CI 0,933-1,096], P=0,788) (**Tabelle 3**).

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der langfristigen Exposition gegenüber bestimmten Luftschadstoffen und der Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsrate bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten herzustellen.

Dabei zeigte sich eine unabhängige Assoziation zwischen spezifischen Schadstoffen wie Benzol, Ozon, NO, SO₂ und PM_{2,5} mit einer erhöhten Schlaganfallsterblichkeit. Zudem wurden Unterscheidungen innerhalb der untersuchten Patientenkohorten hinsichtlich eines Patientinnen-/Patienten-Alters vorgenommen.

Zu Beginn wird der bisherige Stand der Wissenschaft dargelegt und durch die Ergebnisse dieser Studie ergänzt.

5.1 Stand der Wissenschaft - Wissenschaftliche Ergebnisse aus der Literatur

Das weltweite Lebenszeitrisiko ab einem Alter von 25 Jahren, einen Schlaganfall zu erleiden, liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei etwa 25 %.[12] Dieses Risiko für einen Schlaganfall weist aber geografische Unterschiede auf, wobei es in Asien und Europa am höchsten ist.[12] Studienergebnisse deuten darauf hin, dass mehr als 90 % der Schlaganfallbelastung auf veränderbare Risikofaktoren zurückzuführen sind, die bei optimaler Kontrolle der Verhaltens- und Stoffwechselrisikofaktoren um mindestens 75 % verringert werden könnten.[24] Neben diesen Faktoren hat sich die Luftverschmutzung als wichtiger Risikofaktor für die weltweite Schlaganfallbelastung erwiesen.[2,3,5,24,34,108] Eine langfristige Exposition gegenüber Luftverschmutzung kann zur Bildung atherosklerotischer Plaques und im Laufe der Zeit zu verschiedenen zerebralen/kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Schlaganfällen führen.[9] Daher ist neben der optimalen Kontrolle von Verhaltens- und Stoffwechselrisikofaktoren die Verringerung der Luftverschmutzung eines der Hauptziele, um die sekundäre Schlaganfallbelastung zu reduzieren.[24] Die Evidenz vor unserer Studie war, dass neben den typisch etablierten Risikofaktoren eine zunehmende Zahl von Veröffentlichungen und Forschungsergebnissen daraufhin hindeutet, dass Luftverschmutzung ein wichtiger,

anwachsender Risikofaktor für Schlaganfallereignisse ist. Es wurde hierzu geschätzt, dass Luftverschmutzung für etwa 14 % aller durch Schlaganfall verursachten Todesfälle verantwortlich ist.[2]

Durch die Studienlage wird die Hypothese unterstützt, dass Luftverschmutzung ein bedeutender Umweltfaktor für das Schlaganfallrisiko ist in städtischen Gebieten ist, insbesondere für ältere Menschen und Personen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Die Ergebnisse betonen die Notwendigkeit von einer Reduktion der Luftschadstoffe vor allem in städtischen Gebieten. [2]

Luftqualität hat einen wichtigen und bedeutsamen Einfluss auf die Hospitalisierung sowie auf die Mortalitätsraten von Schlaganfallpatientinnen und -patienten in Deutschland. In bereits durchgeführten Studien ließ sich eine Korrelation zwischen erhöhten PM_{2,5} Konzentrationen und einem Anstieg des Risikos für Schlaganfälle und der damit verbundenen Mortalität herstellen.

Metaanalysen konnten zudem zeigen, dass eine Erhöhung der PM_{2,5} Konzentration um 10 µg/m³ zu einer gesteigerten Hospitalisierungsrate aufgrund eines Schlaganfalls und einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfall um 1,1% führt. [75]

Eine akute Feinstaubbelastung kann ebenfalls das Risiko für Hospitalisierungen durch Herzinsuffizienz um 2,1% erhöhen.[75]

Ein weiterer Luftschadstoff, der mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht werden konnte, ist Stickstoffdioxid (NO₂). „Die Studie der Heinz Nixdorf Recall (HNR) hat sich den Zusammenhang zwischen langfristiger Luftverschmutzung und der Inzidenz von Schlaganfällen sowie koronaren Ereignissen“ angeschaut. [75] Dabei konnte nachgewiesen werden das „die Langzeitkonzentration von Feinstaub unabhängig von der Lärmexposition an der Wohnadresse mit dem Risiko eines Schlaganfalls assoziiert“ ist. [75] Es konnte nachgewiesen werden das Wohnadressen in der Nähe von Hauptverkehrsstraßen eine erhöhte Feinstaubbelastung unterliegen und sich dadurch das Schlaganfallrisiko um das bis zu dreifache erhöht zeigte.[76] Über die Auswirkungen der Langzeitexposition gegenüber Luftverschmutzung auf die Schlaganfallsterblichkeit gibt es jedoch nur wenige Real-World-Daten.

5.2 Wissenschaftliches Ergebnis der eigenen Studie

Durch die Einbeziehung von mehr als 1.500.000 Krankenhausaufenthalten von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Deutschland in Verbindung mit den wohnortbezogenen Luftverschmutzungsmessungen im jeweiligen Landkreis zwischen den Jahren 2015 und 2019 konnten wir mehrere Luftschadstoffe identifizieren, die das Versterben im Krankenhaus von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall signifikant beeinflussen. In diesem Zusammenhang waren langfristig erhöhte Benzol-, O₃-, NO- und PM_{2.5}-Konzentrationen mit einem erhöhten Versterben im Krankenhaus verbunden, unabhängig von Parametern wie Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und Reperfusionstherapien.[108] In der vorherrschenden Literatur finden sich zahlreiche Belege für die Auswirkungen von Luftverschmutzung auf die Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle, aber die Daten zu den Auswirkungen langfristiger Luftverschmutzung auf die Mortalität ischämischer Schlaganfälle sind immer noch spärlich. Kürzlich schätzten Lelieveld et al., dass PM_{2.5}-induzierte zerebrovaskuläre Ereignisse in Europa für 64 000 (95% CI 31 000-95 000) zusätzliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich sind. Dazu gehören ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle mit einem jährlichen Beitrag von etwa 38 000 bzw. 26 000 Todesfällen.[6]

Die Ergebnisse der Studie von Lelieveld (2020) unterstreichen die Dringlichkeit einer Verbesserung der Luftqualität in Europa, um die Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen zu verringern. Es werden stärkere Maßnahmen zur Reduktion von Emissionen empfohlen. [6] Dabei konnten Unterschiede innerhalb Europas ermittelt werden. Die Luftqualität in städtischen Gebieten und die entsprechende Verkehrsbelastung spielen dabei eine Rolle. [6]

Luftverschmutzung umfasst verschiedene gefährliche Gase sowie Aerosolpartikel (Feinstaub; PM), die nach ihrer Größe unterteilt werden, wobei die relativ großen Feinstaub-Partikel (PM₁₀) pathognomonisch hauptsächlich die oberen Atemwege betreffen, während die feinen Partikel (PM_{2,5}) tief in die Lunge eindringen.[2,40] PM₁₀Feinstaubpartikel werden häufig mit industriellen und natürlichen Emissionen in Verbindung gebracht, insbesondere mit luftgetragener Mineralstaub, während PM_{2,5}Partikel überwiegend aus verbrennungsbedingten Emissionen stammen.[2] Zu den häufigen Schadstoffen gehören CO, schwarzer und organischer Kohlenstoff, Stickoxide (NO_x), Sulfat (SO₂) und O₃. [2,40] Die regionale Zusammensetzung der Luftverschmutzungskomponenten hängt von den Verschmutzungsquellen und der

photochemischen Umwandlung der Gase ab.[2] Erhöhte Konzentrationen von PM_{2,5} und NO₂ fördern Entzündungsprozesse und beeinträchtigen somit die Blutgerinnung und das Gefäßsystem, dies erhöht das Risiko für ischämische Schlaganfälle. Die Assoziation zwischen Luftverschmutzung und hämorrhagischen Schlaganfällen war in der Studie von Verhoeven (2020) weniger ausgeprägt.[2]

Insgesamt wurden in Deutschland 2015-2019 1.505.496 Krankenhausaufenthalte von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall (47,7 % Frauen; 67,4 % ≥70 Jahre alt) gezählt, von denen 8,2 % während des Krankenhausaufenthalts verstarben. Beim Vergleich von Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz in Landkreisen mit hoher vs. niedriger Langzeit-Luftverschmutzung wurden erhöhte Werte von Benzol, O₃, NO und PM_{2,5}-Feinstaubkonzentrationen unabhängig von den Parametern Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und Reperfusionstherapien identifiziert, signifikant mit einer erhöhten Fallsterblichkeit verbunden zu sein. Umgekehrt waren erhöhte Kohlenmonoxid-, Stickstoffdioxid-, PM₁₀- und SO₂-Konzentrationen nicht signifikant mit der Schlaganfallsterblichkeit verbunden. Allerdings waren SO₂-Konzentrationen signifikant mit einer Schlaganfallsterblichkeitsrate von >8% assoziiert, unabhängig vom Wohngebietstyp und der Gebietsnutzung. Die Langzeitexposition gegenüber Luftverschmutzung in Bezug auf erhöhte Benzol-, O₃-, NO-, SO₂- und PM_{2,5}-Werte war somit in Deutschland mit einer erhöhten Schlaganfallsterblichkeit verbunden [108].

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen die dringende Notwendigkeit, die Belastung durch Luftschadstoffe zu reduzieren, indem die Luftqualität durch Emissionskontrolle verbessert wird, um die Schlaganfallbelastung und die Schlaganfallsterblichkeit zu verringern. Seit dem 1. Januar 2015 ist ein europaweiter Feinstaub-Zielwert von 25 µg/m³ im Jahresmittel einzuhalten. [73] Selbst kurzfristige Erhöhungen der PM_{2,5}-Konzentrationen haben nachweislich einen erheblichen Einfluss auf Krankenhauseinweisungen wegen zerebrovaskulärer Erkrankungen, ischämischer Schlaganfälle bzw. transitorischer ischämischer Attacken.[41] Andere Studien bestätigten, dass auch die langfristige Exposition gegenüber PM_{2,5} in der Luft mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden ist.[2,3,5,42,43] Die meisten Studien berichten ähnliche Effektgrößen für beide Geschlechter in Bezug auf das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls.[2] In Übereinstimmung mit unseren Studienergebnissen berichteten Studien, dass eine erhöhte langfristige PM_{2,5}-Belastung mit einer erhöhten

Schlaganfallmortalität verbunden ist, insbesondere in Umgebungen mit hoher $PM_{2,5}$ Exposition.[44,45]

Bei Kohlenmonoxid handelt es sich im Gegensatz dazu um ein „farb- und geruchloses Gas, welches bei der unvollständigen Verbrennung fossiler Brennstoffe“ entsteht. [93] Die Hauptquellen für die Kohlenmonoxid-Belastung der Luft, sind neben den Industrieprozessen sowohl der Kraftfahrzeugverkehr als auch die Haushalte. Aufgrund seiner höheren Affinität zu Hämoglobin als zu Sauerstoff kann Kohlenmonoxid sowohl Hypoxie als auch eine Ischämie bedingte Herz-Kreislauf und zerebrovaskuläre Erkrankung auslösen. Zum Schutz von Menschen und Umwelt wurde am 1. Januar 2005 ein Grenzwert für Kohlenmonoxid als 8-Stunden-Mittelwert eines Tages von 10mg/m^3 festgesetzt. [73]

O_3 ist ein gasförmiger Schadstoff mit stark oxidierenden Eigenschaften, der in der Umgebungsluft photochemisch gebildet wird, hauptsächlich aus gasförmigen Vorläufersubstanzen, die bei der Verbrennung von Brennstoffen in der Energieerzeugung und im Verkehr emittiert werden.[46,47] Die O_3 -Konzentrationen waren in den letzten zwei Jahrzehnten weltweit konstant.[48] Ozon ist ein starkes Oxidationsmittel und kann biologische Schäden verursachen. Bodennahes Ozon verursacht photochemischen Smog und entsteht durch eine chemische Reaktion zwischen Stickoxiden und flüchtigen organischen Verbindungen aus Kraftfahrzeugen und Industrieemissionen. Die Ozonkonzentration steigt bei warmem Wetter aufgrund der Sonneneinstrahlung an, wodurch sich die Geschwindigkeit der photochemischen Reaktionen erhöht. „Die gesundheitlichen Auswirkungen von Ozon bestehen in einer verminderten Lungenfunktion, entzündlichen Reaktionen in den Atemwegen und Atemwegsbeschwerden. Bei körperlicher Anstrengung, also bei erhöhtem Atemvolumina, können sich diese Auswirkungen des Ozons auf den menschlichen Körper weiter verstärken. Ozon ist sehr reaktionsfreudig, daher liegt die Vermutung nahe, dass es krebserregend sein könnte. Die MAK-Kommission (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) beurteilte Ozon als einen Stoff, der im Verdacht steht, beim Menschen Krebserkrankungen auszulösen. Der maximale 8 Stunden Wert eines Tages darf an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr, gemittelt über 3 Jahre, den Wert von $120\ \mu\text{g/m}^3$ nicht überschreiten“. [73]

Nichtsdestotrotz verursachen die steigenden Treibhausgasemissionen eine globale Erwärmung, die in Zukunft zu einem weiteren Anstieg der O₃-Konzentrationen beitragen könnte, zusätzlich zu den beschleunigten Emissionen aus Regionen, in denen die Nutzung fossiler Brennstoffe immer noch schnell zunimmt, beispielsweise in Südasien.[47] Epidemiologische Studien lieferten Beweise dafür, dass eine kurzfristige

O₃-Exposition das Sterberisiko für Atemwegserkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Schlaganfall erhöht.[47,49,50] In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen haben andere Studien, aber nicht alle, aufgezeigt, dass höhere Langzeit-O₃-Konzentrationen die Schlaganfallsterblichkeit negativ beeinflussen.[47,51]

„Benzol ist eine organische, chemische Verbindung mit einem aromatischen Geruch. Benzol ist krebserregend und ist im Benzin für Kraftfahrzeuge enthalten. Der Hauptanteil der Umweltbelastung geht auf den Straßenverkehr zurück. Bei langfristiger Aufnahme führt Benzol zu Schädigungen der inneren Organe und des Knochenmarks. Aber auch geringe Konzentrationen von Benzol sind nicht als unbedenklich zu bewerten“, da diese im menschlichen Körper bereits Krebserkrankungen auslösen können. Seit dem 1. Januar 2010 gilt ein Grenzwert von 5 µg/m³, der im Jahresmittel nicht überschritten werden darf.[94][73] Benzol ist ein allgegenwärtiger, flüchtiger Luftschadstoff, der in hohen Konzentrationen im Tabakrauch vorkommt und wie andere Toxine bekanntermaßen das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen erhöht.[52] Trotz seiner Prävalenz wurden die kardiovaskulären Auswirkungen, die durch Benzol ausgelöst oder gefördert werden, selten untersucht.[52] Einige wenige Studien wiesen auf einen Effekt erhöhter Benzolkonzentrationen auf die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen hin [52,53] bzw. auf eine signifikante Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität hin.[53] Unsere Studie ist die erste, die einen unabhängigen Effekt höherer Langzeit-Benzolkonzentrationen auf die Sterblichkeit im Krankenhaus bei Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall nachweist. Abgesehen von den direkten gesundheitlichen Auswirkungen von Benzol ist es möglich, dass die chemische Umwandlung dieser gasförmigen Verbindung in sekundäre organische Aerosolteile von Bedeutung ist, da diese eine Fraktion von PM_{2.5} darstellen, die vermutlich toxischer ist als andere Komponenten von PM_{2.5}. [54]

Stickstoffdioxid entsteht vor allem bei Verbrennungsprozessen im Straßenverkehr, bei der Stromerzeugung und beim Heizen. Es ist ein freies Radikal, das beim Einatmen über die Atemwege aufgenommen wird und sich in der Lungenperipherie ablagert, was zu einer Zunahme von Atemwegserkrankungen führt.[73] Stickstoffdioxid ist eine „Sammelbezeichnung für verschiedene gasförmige Verbindungen, die aus den Atomen Stickstoff (N) und Sauerstoff (O) aufgebaut sind. Vereinfacht werden nur die beiden wichtigsten Verbindungen Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO₂) dazugezählt. Stickstoffoxide sind für die Ozonbildung verantwortlich und tragen zur Feinstaubbelastung bei“.[73] Wie bereits erwähnt, entstehen sie als Produkte unerwünschter Nebenreaktionen bei Verbrennungsprozessen. Stickstoffoxide sind insbesondere für Asthmatiker ein Problem, da sie innerhalb der Atemwege bronchokonstriktorisch wirken und ebenfalls ein Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen darstellen. Es wurde europaweit ein 1- Stunden-Grenzwert von 200 µg/m³ festgelegt, der Jahresgrenzwert beträgt 40 µg/m³. [73] NO, ein in der Natur häufig vorkommendes Gas, wird oft als gefährlicher angesehen, da es pathologische Prozesse vieler Krankheiten auslösen kann, insbesondere bei der Regulierung des Blutflusses und der Zellentzündung.[55] Im Gegensatz dazu haben Behandlungsstudien gezeigt, dass inhaliertes NO, ein Gas mit gefäßerweiternden und entzündungshemmenden Effekten, auch eine neue Behandlungsstrategie zur Verbesserung des penumbralen Blutflusses und des neuronalen Überlebens bei Schlaganfall oder anderen ischämischen Erkrankungen darstellen kann.[56,57] Unsere Studie bestätigte, dass die langfristige Exposition gegenüber verstärktem NO einen negativen Einfluss auf die Sterblichkeit im Krankenhaus hatte.[108]

Schwefeldioxid ist ein farbloses Gas mit stechendem Geruch, das bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe und der Verhüttung schwefelhaltiger Erze entsteht. Als Reizstoff verursacht Schwefeldioxid Bronchitis und Bronchospasmen und wird mit der Verschlimmerung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht. Es gelten „europaweit Grenzwerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit; der 1- Stunden-Grenzwert beträgt 350 µg/m³ und darf höchstens 24mal im Jahr überschritten werden. Der Tagesgrenzwert von 125 µg/m³ darf nicht öfter als dreimal im Kalenderjahr überschritten werden“. [95] [73] In Übereinstimmung mit anderen Studien [50,58] demonstrierte unsere Studien-Ergebnisse, dass erhöhte SO₂-Werte die Schlaganfallsterblichkeit beeinflussen. Die SO₂-Langzeitexposition war signifikant mit einer Schlaganfallsterblichkeitsrate von mehr als 8 % verbunden, und zwar

unabhängig von der Art des Wohnortumfelds (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) sowie von der Nutzung des Gebiets (Industrie, Verkehr, Wohngebiet). Nach seiner Oxidation in der Atmosphäre zu Sulfat ist SO_2 auch ein Hauptvorläufer von $\text{PM}_{2,5}$. Im Gegensatz zu den oben erwähnten signifikanten Assoziationen zwischen höheren Benzol-, $\text{PM}_{2,5}$ -, O_3 -, NO - und SO_2 -Konzentrationen und einer erhöhten Schlaganfallmortalität waren Luftschadstoffe wie CO , PM_{10} und NO_2 in unserer Studie nicht mit der Mortalität assoziiert. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichteten Liu et al. in ihrer Studie, dass eine kurzzeitige CO -Exposition in der Luft mit einer erhöhten Schlaganfallsterblichkeit verbunden war.[59] Darüber hinaus zeigten Andersen et al. ein erhöhtes altersbereinigtes Risiko für einen tödlichen Schlaganfall durch erhöhte NO_2 -Konzentrationen.[60] Unsere Studie konnte im Gegensatz zu anderen publizierten Studien keinen Einfluss einer langfristigen PM_{10} -Exposition auf die ischämische Schlaganfallsterblichkeit identifizieren.[39,49]

Wir unterschieden zudem zwischen altersabhängigen Effekten verschiedener Luftverschmutzungsbestandteile auf die Schlaganfallsterblichkeit.[2,47] Bemerkenswerterweise wirkten sich erhöhte Benzol- und O_3 -Konzentrationen vor allem bei jüngeren ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten (<70 Jahre) auf die Fallsterblichkeit aus, während langfristig erhöhte NO - und $\text{PM}_{2,5}$ Konzentrationen die Fallsterblichkeit vor allem bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten von 70 Jahren und älter erhöhten [108]. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass Menschen über 60 Jahre in der Regel mehr Zeit im Haus verbringen, was die gesundheitlichen Auswirkungen der Luftverschmutzung in dieser Altersgruppe verringern könnte, während Erwachsene unter 60 Jahren mehr Zeit im Freien oder außer Haus verbringen.[2] Ein wichtiger Faktor, der berücksichtigt werden muss, ist, dass die Auswirkungen der Luftverschmutzung auf den ischämischen Schlaganfall durch eine höhere Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und andere Komorbiditäten, moduliert und verstärkt werden. [2] Es wurden mehrere Mechanismen angedacht, durch die Luftschadstoffe kardiovaskuläre Ereignisse auslösen könnten.[2,40] Die eingeatmeten Luftschadstoffe gelangen in die Lunge, wobei die kleineren Partikel ($\text{PM}_{2,5}$ und kleiner) sowie die gasförmigen Schadstoffe tief in die Atemwege eindringen und das Potenzial haben, durch das Lungenepithel in den Blutkreislauf zu wandern.[2,40] Im Gegensatz dazu werden relativ große Partikel von Makrophagen aufgenommen und lösen lokale Entzündungen aus.[2] Gasförmige Schadstoffe und kleine Partikel, die in den

systemischen Kreislauf gelangt sind, reagieren mit NO und führen zu reaktiven Sauerstoffspezies, die mit endothelialen Dysfunktion assoziiert sind.[2,40] Insbesondere die PM_{2,5}-Exposition wurde mit einer Anfälligkeit der Plaquentstehung in den Arterien und einer erhöhten systemischen Entzündung in Verbindung gebracht, was die Gefahr einer Plaqueruptur und Bildung von Thromben begünstigt.[2,40] Dennoch sind die genauen Pathomechanismen, durch die eine langfristige Exposition einer Luftverschmutzung das kardiovaskuläre Risiko erhöht, noch nicht vollständig geklärt.[2,61] Bekannt ist jedoch, dass die gesteigerte Entzündungsaktivität, die Entwicklung von Atherosklerose, die erhöhte Anfälligkeit für eine Plaqueruptur und die Begünstigung der Thrombusbildung Schlüsselfaktoren für das durch Luftverschmutzung ausgelöste Auftreten und die Verschlimmerung akuter zerebrovaskuläre Erkrankungen sind.[2,61] Bei jüngeren Personen, die seltener unter chronische Erkrankungen leiden, sich jedoch häufiger und länger einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen aussetzen müssen aufgrund Ihrer Arbeitstätigkeit, haben Benzol und Ozon einen stärkeren Effekt. Die Kombination aus Lebensstil und Risikofaktor ist entscheidend, um die unterschiedlichen Auswirkungen der Luftverschmutzung auf jüngere und ältere Schlaganfallpatientinnen und -patienten zu erklären.

Darüber hinaus muss das Zusammenspiel von Luftverschmutzung mit individuellen modifizierbaren Risikofaktoren wie arteriellem Bluthochdruck und Adipositas stark berücksichtigt werden.[2,12,62,63] Die Luftverschmutzung hat sich als wesentlicher Faktor für die globale Schlaganfallbelastung erwiesen.[2,24,63] Jährlich erkranken weltweit mehr als 15 Millionen Menschen an einem Schlaganfall und sind für mehr als 116 Millionen behinderungsbereinigte Lebensjahre verantwortlich, von denen schätzungsweise 16,9 bis 29,2 % auf die Luftverschmutzung zurückzuführen sind.[2,24] Die Ergebnisse unserer Studie belegen die dringende Notwendigkeit, die Belastung durch Luftverschmutzung zu verringern, indem die Luftqualität durch Emissionskontrollen verbessert und so die Schlaganfallbelastung und die Schlaganfallsterblichkeit reduziert wird.[2,24,64] Zusammenfassend lässt sich nachweisen, dass Luftverschmutzung und die Luftqualität als Ganzes die Schlaganfallmortalität und die Hospitalisierung durch einen Schlaganfall beeinflussen können. Daher sollten Schadstoffbelastungen durch gezielte politische Maßnahmen verringert werden. Neben Emissionskontrollen ist es dringend erforderlich, ein gesellschaftliches Bewusstsein zu schaffen. Es bedarf zielgerichteter nationaler und

europäischer Rahmenbedingungen, um eine gesündere Umwelt zu schaffen und Luftschadstoffe zu reduzieren.

Das individuelle Verhalten allein reicht nicht aus; staatliches Handeln ist dringend notwendig, um Luftverschmutzung, vor allem in Zeiten des Klimawandels, ernst zu nehmen. Es müssen Europaweite Richtwerte eingehalten und umgesetzt werden. Eine konsequente Klimapolitik zusammen mit einer Energiewende und Verkehrswende ist unabdingbar. [86]

Unsere Studie hat Stärken und Schwächen. Eine große Stärke ist die landesweite Analyse von 1,5 Millionen Krankenhausaufenthalten sowie die Berücksichtigung von Patientencharakteristika, kardiovaskulären Risikofaktoren und Wohngebietspezifikationen. Die größte Stärke der vorliegenden Studie ist aber vor allem die landesweite Analyse der kombinierten Daten von LangzeitLuftverschmutzungsexposition mit Schlaganfallereignissen und Schlaganfallsterblichkeit. Eine weitere Stärke ist die Adjustierung für Patientencharakteristika in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten, aber auch für Wohngebietspezialitäten wie Gebietstyp (städtische, vorstädtische und ländliche Gebiete) sowie für Flächennutzung (Industrie, Verkehr, Wohngebiet).[108]

Im Gegensatz dazu sind die folgenden Einschränkungen für die vorliegende Studie relevant: Erstens basiert die Analyse der vorliegenden Studie auf ICD- und OPSEntlassungscodes von Krankenhauspatientinnen und -patienten, bei denen die Gefahr einer Untererfassung und Unterkodierung besteht, wobei es aufgrund der Vergütung unwahrscheinlich erscheint, dass akute kardiovaskuläre Ereignisse nicht kodiert werden. Zweitens ist aufgrund der Datenstruktur, die nur den zeitlichen Rahmen des Krankenhausaufenthaltes umfasst, eine Folgeauswertung für den weiteren Verlauf nach der Entlassung nicht möglich. Drittens sind die den Analysen zugrunde liegenden Bundesländer hinsichtlich der kombinierten Daten zum Wohnort der im Krankenhaus behandelten Schlaganfallpatientinnen und -patienten und der untersuchten Luftverschmutzungsmarker möglicherweise durch die Landkreisebene zu niedrig aufgelöst, um detaillierte Schlussfolgerungen zu ziehen. Um dieser Einschränkung zu begegnen, haben wir die Anpassungen III bis V einbezogen. Viertens ist bekannt, dass auch kurzzeitig stark erhöhte Luftverschmutzungsparameter einen bedeutenden Einfluss auf die Gesundheit des Einzelnen haben können, weshalb

der berechnete 5Jahres-Durchschnitt der Luftverschmutzungsparameterkonzentrationen die kurzfristigen akuten Auswirkungen der Luftverschmutzung möglicherweise unterschätzt oder zum Teil auch außer Acht lässt.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen unsere Studie haben wir uns mit der Frage beschäftigt, welchen Einfluss die Luftqualität auf die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate von Schlaganfallpatientinnen und -patienten in Deutschland hat. Die Ergebnisse unserer Studie belegen die dringende Notwendigkeit aufgezeigt, die Belastung durch Luftverschmutzung zu verringern, indem die Luftqualität durch Emissionskontrollen verbessert werden sollte und dadurch die Schlaganfallbelastung beziehungsweise die Schlaganfallsterblichkeit reduziert wird. Die Luftverschmutzung hat sich als wesentlicher Faktor für die globale Schlaganfallbelastung erwiesen. Die Luftverschmutzung umfasst verschiedene gefährliche Gase sowie Aerosolpartikel. Unseren Studienergebnisse demonstrierte eine signifikante Assoziation zwischen höheren Benzol-, PM_{2,5}-, O₃-, NO- und SO₂- Konzentrationen und einer erhöhten Schlaganfallmortalität. Bei den Luftschadstoffen wie CO, PM₁₀ und NO₂ gab es keine Assoziation mit der Mortalität im Krankenhaus. Die Evidenz vor unserer Studie war, dass Luftverschmutzung ein wichtiger, wachsender Risikofaktor für Schlaganfallereignisse ist und es wurde geschätzt, dass Luftverschmutzung für etwa 14 % aller durch Schlaganfall verursachten Todesfälle verantwortlich ist. Es gab allerdings nur wenige Daten aus landesweiten epidemiologischen Beobachtungen hinsichtlich der Auswirkung der Langzeitexposition gegenüber Luftverschmutzung auf die Schlaganfallsterblichkeit. Mithilfe der bundesweiten stationären Stichprobe konnten wir alle Fälle von stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Deutschland zwischen den Jahren 2015-2019 analysieren, die nach ihrem Wohnsitz stratifiziert wurden. Gleichzeitig wurden Daten des Umweltbundesamtes zu Durchschnittswerten verschiedener Luftschadstoffe zwischen den Jahren 2015-2019 auf Landkreisebene ausgewertet. Die Daten wurden zusammengeführt und der Einfluss verschiedener Luftverschmutzungsparameter auf die Fallsterblichkeit im Krankenhaus analysiert. Dabei wurden somit Daten aus zwei verschiedenen großen Datenquellen ausgewertet und zusammengeführt. Vom Umweltbundesamt erhielten wir Daten zu Jahresmittelwerten von acht verschiedenen Luftschadstoffparametern. Wir verwendeten die 5-Jahres-Durchschnittswerte dieser Luftverschmutzungsparameter, um die langfristige Luftverschmutzungsexposition zu bewerten und verknüpften diese Werte mit den In-Hospital-Fallsterblichkeit von ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten in den entsprechenden Landkreisen in Deutschland. Gleichzeitig haben wir die Daten von hospitalisierten

Patientinnen und Patienten beim Statistischen Bundesamt angefordert mit dem Ziel, die Gesamtzahl der Hospitalisierungen und die In- Hospital-Fallsterblichkeitsraten aller hospitalisierten ischämischen Schlaganfallpatienten im Beobachtungszeitraum zwischen 2015-2019 in den verschiedenen Landkreisen Deutschlands zu untersuchen, in denen die ischämischen Schlaganfallpatientinnen und -patienten zum Zeitpunkt der Hospitalisierung lebten. Die Ergebnisse unterstreichen einmal mehr die Notwendigkeit besserer Luftqualitätsstandards, dazu ist ein staatliches Handeln notwendig. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat für 2021 neue Richtlinien publiziert, und wollte des Jahresdurchschnittswerte für PM₁₀ auf 15 µg/m³ und bei PM_{2,5} auf 5µg/m³ reduzieren. Insgesamt lieferte unsere Studie Beweise dafür, dass insbesondere PM_{2,5} und NO₂ signifikant zur Sterblichkeitsrate von Schlaganfallpatientinnen und -patienten beitragen. Diesbezüglich gibt es klare Übereinstimmungen zwischen unseren Studienergebnissen und Ergebnissen aus früheren Studien, die unsere Daten unterstützen. Staatliche Maßnahmen zur Regulierung von Luftschadstoffen könnten sowohl das Risiko für Schlaganfälle als auch die Sterblichkeitsrate erheblich verringern und sind deshalb unabdingbar.

7.Literaturverzeichnis

- [1] Programme, UNE. Towards a Pollution-free Planet: Background Report, 2017 (accessed 24th July 2022, 2022)
- [2] J.I. Verhoeven, Y. Allach, I.C.H. Vaartjes, C.J.M. Klijn, F.E. de Leeuw, Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke, *Lancet Planet Health* 5 (8) (2021) e542-e552.
- [3] L. Stockfelt, E.M. Andersson, P. Molnar, Long-term effects of total and sourcespecific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden, *Environ.Res.* 158 (2017) 61-71
- [4] A.S. Shah, K.K. Lee, D.A. McAllister, et al., short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 350 (2015), h1295.
- [5] H. Amini, C. Dehlendorff, Y.H. Lim, et al., Long-term exposure to air pollution and stroke incidence: a danish nurse cohort study, *Environ. Int.* 142 (2020),

-
- [6] J. Lelieveld, K. Klingmuller, A. Pozzer, et al., cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions, *Eur. Heart J.* 40 (20) (2019) 1590-1596.
- [7] T. Munzel, M. Sorensen, T. Gori, et al., Environmental stressors and cardiometabolic disease: part I- epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies, *Eur. Heart J.* 38 (8) (2017) 550556.
- [8] T. Munzel, J. Herzog, F.P. Schmidt, M. Sorensen, Environmental stressors, and cardiovascular disease: the evidence is growing, *Eur. Heart J.* 38 (29) (2017) 22972299.
- [9] O. Hahad, Lelieveld, F. Birklein, K. Lieb, A. Daiber, T. Munzel, Ambient air pollution increases the risk of cerebrovascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (12) (2020)
- [10] Y. Xian, J.J. Federspiel, M. Grau- Sepulveda, et al., Risks and benefits associated with prestroke antiplatelet therapy among patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator, *JAMA neurol.* 73 (1) (2016) 50-59.
- [11] K. Keller, L. Hobohm, P. Wenzel, T. Munzel, C. Espinola- Klein, M.A. Ostad, Impact of atrial fibrillation/ flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients, *Heart Rhythm.* 17 (3) (2020) 383-390
- [12] Collaborators GBDLROs, V.L. Feigin, G. Nguyen, Global, regional, and country specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016, *N. Engl. J. Med* 379 (25) (2018) 2429-2437.
- [13] Collaborators GBDS, Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019, *Lancet Neurol.* 20 (10) (2021) 795-820.

-
- [14] M. Goyal, A.M. Demchuk, B.K. Menon, et al., Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 372 (11) (2015) 1019-1030.
- [15] E. Bandera, M. Botteri, C. Minelli, A. Sutton, K.R. Abrams, N. Latronico, Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systemic review, *Stroke* 37 (5) (2006) 1334-1339
- [16] R.L. Sacco, S.E. Kasner, J.P. Broderick, et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association, *Stroke* 44 (7) (2013) 2064-2089.
- [17] S. Prabhakaran, I. Ruff, R.A. Bernstein, Acute stroke intervention: a systematic review, *JAMA* 313 (14) (2015) 1451-1462
- [18] D.J Gladstone, M. Spring P. Dorian, et al., Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke, *N. Engl. J. Med.* 370 (29) (2014) 2467-2477.
- [19] T. Sanna, H.C Diener, R.S. Passman, et al., Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation, *N. Engl. J. Med.* 370 (26) (2014) 2478-2486
- [20] W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black, et al., Guidelines for the prevention of stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association, *Stroke* 45 (7) (2014) 2160-2236.
- [21] K. Keller, L. Hobohm, T. Munzel, M. Lankheit, M.A. Ostad, Impact of pulmonary embolism on in-hospital mortality of patients with ischemic stroke, *J. Neurol. Sci.* 419 (2020), 117174.
- [22] A.K. Boehme, C. Esenwa, M.S. Elkind, Stroke risk factors, genetics, and prevention, *Circ. Res.* 120 (3) (2017) 472-495
- [23] G.J. Hankey, Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke* 37 (8) (2006) 2181-2188.
- [24] V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi, et al., Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990 – 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013, *Lancet Neurol.* 15 (9) (2016) 913-924.

-
- [25] L.A. Simons, J. McCallum, Y. Friedlander, J. Simons, Risk factors for ischemic stroke: Dubbo study of the elderly, *Stroke* 29 (7) (1998) 1341-1346.
- [26] A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J.* 31 (19) (2010) 2369-2429.
- [27] P. A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study, *Stroke* 22 (8) (1991) 983-988.
- [28] J.B. Olesen, G.Y. Lip, M.L. Hansen, et al., Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study, *BMJ* 342 (2011), d124.
- [29] C. B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N. Engl. J. Med.* 365 (11) (2011) 981-992
- [30] S. J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N. Engl. J. Med.* 361 (12) (2009) 1139-1151
- [31] S.M. Lockwood, J.F. Alison, M. N. Obeyesekere, P.M. Mottram, Imaging the left atrial appendage prior to, during, and after occlusion, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 5 (3) (2011) 303-306.
- [32] K. Keller, M. Geyer, T. Munzel, M.A. Ostad, T. Gori, Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi- results from the German nationwide inpatient sample and a singlecenter retrospective cohort, *Medicine (Baltimore)* 98 (4) (2019), e14086.
- [33] R. G. Hart, S.J. Connolly, H. Mundl, Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source, *N. Engl. J. Med.* 379 (10) (2018) 987.
- [34] G.A. Wellenius, N.R. Burger, B.A. Coull, et al., Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke, *Arch. Intern. Med.* 172 (3) (2012) 229-234.
- [35] P. Giani, S. Castruccio, A. Anav, D. Howard, W. Hu, P. Crippa, Short- term and long- term health impacts of air pollution reductions from COVID-19 lockdowns in

China und Europe: a modelling study, *Lancet Planet Health* 4 (10) (2020) e474e482.

- [36] S. Hameed, M. Khan, Z. Farmi, M. Wasay, Exploring the relationship between air quality and ischemic stroke admissions during the COVID-19 pandemic, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30 (8) (2021)
- [37] H. Diegoli, P.S.C. Magalheas, S.C.O. Martins, et al., Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild, and moderate stroke during the COVID-19 era, *Stroke* 51 (8) (2020) 2315-2321.
- [38] Z.S. Venter, K. Aunan, S. Chowhury, J. Lelieveld; Air pollution declines during COVID- 19 lockdowns mitigate the global health burden, *Environ. Res.* 192 (2021), 110403.
- [39] J. Reinohl, K. Kaier, H. Reinecke, et al., Effect of availability of transcatheter aortic- valve replacement on clinical practice, *N. Engl. J. Med.* 373 (25) (2015) 2438-2447.
- [40] L. Keller, L. Hobohm, M. Ebner, et al., Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany, *Eur. Heart J.* 41 (4) (2020) 522-529.
- [41] J. L. Thigpen, C. Dillon, K.B. Forster, et al., Validity of international classification of disease codes to identify ischemic stroke and intracranial hemorrhage among individuals with associated diagnosis of atrial fibrillation, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 8 (1) (2015) 8-14.
- [42] M. T. Hsieh, C.Y. Hsieh, T.T. Tsai, Y. C. Wang, S.F. Sung, Performance of ICD-10- CM diagnosis codes for identifying acute ischemic stroke in a National Health Insurance Claims Database, *Clin. Epidemiol.* 2 (2020) 1007-1013
- [43] K.S. Zachrison, s. Li, M.J. Reeves, et al., Strategy for reliable identification if ischemic stroke, thrombolytics and thrombectomy in large administrative databases, *Stroke Vasc. Neurol.* 6. (2) (2021) 194-200.
- [44] N. McCormick, V. Bhole, D. Lacaille, J. A. Avina-Zubieta, Validity of diagnostic codes for acute stroke in administrative databases: a systemic review, *PLoS One* 10

(8) (2015), e0135834

[45] T. Munzel, T. Gori, S. Al-kindi, et al., Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function, *Eur. Heart J.* 39 (38) (2018) 3543-3550.

[46] J. Gu, Y. Shi, N. Chen, H. Wang, T. Chen, ambient fine particulate matter and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic strokes and transient ischemic attack in 248 chinese cities, *Sci. Total Environ.* 715 (2020), 136896.

[47] K. Huang, F. Liang, X. Yang, et al., Long term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of stroke: prospective cohort study from the China-PAR project, *BMJ* 367 (2019), 16720.

[48] S. Yuan, J. Wang, Q. Jiang, et al., Long-term exposure to PM_{2,5} and stroke: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Environ. Res.* 177 (2019), 108587.

[49] X. Yang, L. Zhang, X. Chen, et al., Long-term exposure to ambient PM_{2,5} and stroke mortality among urban residents in northern China, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 213 (2021), 112063.

[50] I. Gutierrez-Avila, L. Rojas- Bracho, H. Riojas-Rodriguez, I. Kloog, A.C. Just, S. J. Rothenberg, Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with acute exposure to PM_{2,5} in Mexico City, *Stroke* 49 (7) (2018) 1734-1736.

[51] X. Liu, Z. Li, J. Zhang, The association between ozone and ischemic stroke morbidity among patients with type 2 diabetes in Beijing, China, *Sci. total Environ.* 818 (2022), 151733.

[52] S. Liu, Y. Zhang, R. Ma, et al., Long-term Exposure to ozone and cardiovascular mortality in a large Chinese cohort, *environ. Int.* 165 (2022), 107280.

[53] Collaborators GBDRF, Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease Study 2019, *Lancet* 396 (10258) (2020) 1223-1249

[54] J. D. Berman, N. Fann, J.W Hollingsworth, et al., health benefits from large- scale ozone reduction in the United States, *Environ. Healt Perspect.* 120 (10) (2012) 1404-1410.

-
- [55] Y, C, Hong, J.T. Lee, H. Kim, E.H. Ha, J. Schwartz, D.C. Christiani, Effects of air pollution on acute stroke mortality, *Environ. Health Perspect.* 110 (2) (2002) 187191.
- [56] M. Mazidi, J.R. Speakman, Impact of obesity and ozone on the association between particulate air pollution and cardiovascular disease and stroke mortality among US adults, *J. Am. Heart Assoc.* 7 (11) (2018).
- [57] W. Abplanalp, N. Dejarnett, D.W. Riggs, et al., Benzene exposure is associated with cardiovascular disease risk, *PLoS One* 12 (9) (2017), e0183602.
- [58] D.H. Tsai, J. L. wang, K.J. Chuang, C.C. chan, Traffic- related air pollution and cardiovascular mortality in Central Taiwan, *Sci. Total Environ.* 408 (8) (2010) 18181823.
- [59] S. Chowdhury, A. Pozzer, A. haines, et al., global health burden of ambient PM_{2,5} and the contribution of anthropogenic black carbon and organic aerosols, *Environ. Int.* 159 (2022), 107020
- [60] Z. Q. Chen, R.T. Mou, D.X. Feng, Z. Wang, G. Chen, The role of nitric oxide in stroke, *Med. Gas Res.* 7 (2) (2017) 194-203.
- [61] N.A. Terpolilli, S.W. Kim, S.C. Thal, et al., Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles, *Circ. Res.* 110 (5) (2012) 727-738.
- [62] P.S. Garry, M. Ezra, M.J. Rowland, J. Westbrook, K.T. Pattinson, The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment-from bench to bedside, *Exp. Neurol.* 263 (2015) 235-243
- [63] P. Orellano, J. Reynoso, N. Quaranta, Short-term exposure to Sulphur dioxide (SO₂) all- cause and respiratory mortality: a systematic review and meta-analysis, *Environ. Int.* 150 (2021),106434.
- [64] C. Liu, P. Yin, R. Chen, et al., Ambient carbon monoxide and cardiovascular mortality: a nationwide time-series analysis in 272 cities in China, *Lancet Planet Health* 2 (1) (2018) e12-e18.

-
- [65] Z.J. Andersen, L.C. Kristiansen, K.K. Andersen, et al., Stroke and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: a cohort study, *Stroke* 43 (2) (2012) 320-325.
- [66] K.A. Miller, D.S. Siscovick, L. Sheppard, et al., Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women, *N. Engl. J. Med.* 256 (5) (2007) 447-458
- [67] Collaborators GBDRF, Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet* 390 (10100) (2017) 1345-1422.
- [68] C.R. Bartoli, G.A. Wellenius, E.A. Diaz, et al., Mechanisms of inhaled fine particulate air pollution-induced arterial blood pressure changes, *Environ. Health Perspect.* 117 (3) (2009) 361-366.
- [69] S. Jalali, M. Karbakhsh, M. Momeni, et al., Long-term exposure to PM_{2,5} and cardiovascular disease incidence and mortality in an eastern Mediterranean country: findings based on a 15-year cohort study, *Environ. Health* 20 (1) (2021) 112.
- [70] F. L.L. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders, et al., 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 42 (34) (2021) 3227-3337.
- [71] D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert, et al., 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* 140 (22) (2019) e596-e646.
- [72] <https://next.amboss.com/de/article/UR0bmf?q=ischämischer%20schlaganfall;>
[Internetseite besucht am 16.2.25](#)
- [73] <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschadstoffe-im-ueberblick;>
[Internetseite besucht am 16.2.25](#)

[74] https://extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-046l_S2e_Akuttherapie-des-ischämischen-Schlaganfalls_2022-11verlaengert.pdf; Internetseite besucht am 16.2.25

[75] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812988/pdf/59_2020_Article_5016.pdf; Internetseite besucht am 16.2.25

[76] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/168824/Luftqualitaet-Schlaganfall-undkoronare-Ereignisse>; Internetseite besucht am 16.2.25

[77] <https://edoc.rki.de/handle/176904/1483>; Internetseite besucht am 16.2.25

[78] <https://www.frontiersin.org/journals/globalwomenshealth/articles/10.3389/fgwh.2022.1032592/full> Internetseite besucht am 16.2.25 [79]

<https://app.cardionews.de/Schwerpunkt/Kennzahlen-Schlaganfalldie-Lage-in-Deutschland-431659.html#:~:text=Der%20Schlaganfall%20umfasst%20ischämische%20Hirninferkte,Anteil%20der%20Hirnblutungen%20bei%2016%25>; Internetseite besucht am 16.2.25

[80] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812988/pdf/59_2020_Article_5016.pdf; Internetseite besucht am 17.2.25

[81] <https://www.schlaganfall-hilfe.de/de/verstehen-vermeiden/risiken-erkennenundvermeiden/schlaganfallrisiken/allgemein#:~:text=Männer%20haben%20ein%20deutlich%20höheres,späteren%20Lebensabschnitt%20als%20bei%20Männern>; Internetseite besucht am 17.2.25

[82] <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-13013>; Internetseite besucht am 17.2.25

[83] https://www.gbe.rki.de/DE/Themen/Gesundheitszustand/KoerperlicheErkrankungen/HerzKreislaufErkrankungen/SchlaganfallSterblichkeit/schlaganfallSterblichkeit_node.html?darstellung=0&kennzahl=1&zeit=2022&geschlecht=0&standardisierung=3; Internetseite besucht am 17.2.25

-
- [84] https://www.tonline.de/gesundheit/aktuelles/id_100495358/schlaganfallvermeidung-mehrheit-der-risikofaktoren-sind-kontrollierbar.html; Internetseite besucht am 18.2.25
- [85] <https://www.gda.de/lebenimalter/ratgeber/pflegelexikon/erklaerung/begriff/frailty-syndrom>; Internetseite besucht am 18.2.25
- [86] https://herzstiftung.de/system/files/2023-08/br_23_ueberleben.pdf?; Internetseite besucht am 18.2.25
- [87] laviecal.com; Internetseite besucht am 16.2.25
- [88] link.springer.com; Internetseite besucht am 16.2.25
- [89] <https://d-nb.info/1194060145/34>; Internetseite besucht am 16.2.25
- [90] euroeyes-zentrum.de; Internetseite besucht am 16.2.25
- [91] <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-49504-9>; Internetseite besucht am 16.2.25
- [92] Pup.cicero.oslo.no; Internetseite besucht am 16.2.25
- [93] real-j.mtah.hu; Internetseite besucht am 16.2.25
- [94] eggbi.eu, 2021; Internetseite besucht am 16.2.25
- [95] publikumsrat.blog; Internetseite besucht am 16.2.25
- [96] openscience.ub.uni-mainz.de; Internetseite besucht am 16.2.25
- [97] Volkskrankheit Asthma/COPD, 2007, [Link Springer.com](http://Link.Springer.com); Internetseite besucht am 16.2.25
- [98] research-collection.ethz.ch; Internetseite besucht am 16.2.25
- [99] https://extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-046I_S2e_Akuttherapie-des-ischemischen-Schlaganfalls_2022-11verlaengert.pdf; Internetseite besucht am 16.2.25
- [100] deximed.de; Internetseite besucht am 16.2.25
- [101] refubium.fu-berlin.de; Internetseite besucht am 16.2.25
- [102] publikationen.sulb.uni-saarland.de; Internetseite besucht am 16.2.25
- [103] <https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-024-01701-7>; Internetseite besucht am 16.2.25
- [104] <https://link.springer.com/article/10.1007/s00059-020-05016-9?code=d75c9ab2263d-4a65-9dca-71f158415639>; Internetseite besucht am 16.2.25

[105] <http://patienten-bibliothek.org/messung-der-luftqualitaet/>; besucht am 18.2.25

[106] [https://ul.qucosa.de/landingpage/?tx_dlf\[id\]=https%3A%2F%2Ful.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A75281%2Fmets](https://ul.qucosa.de/landingpage/?tx_dlf[id]=https%3A%2F%2Ful.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A75281%2Fmets); Internetseite besucht am 16.2.25

[107] <https://www.im.nrw>; Internetseite besucht am 18.2.25

[108] Keller, K., Rastguye Haghi, S. H., Hahad, O., Schmidtmann, I., Chowdhury, S., Lelieveld, J., Münzel, T., & Hobohm, L. (2023): Air pollution impacts on in-hospital casefatality rate of ischemic stroke patients. *Thromb Res.* 2023 May, 225: 116-125. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Menschen, die mich auf dem Weg zur Promotion begleitet haben.

Ein besonderer Dank geht an meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karsten Keller für seine Unterstützung und Betreuung während des gesamten Prozesses der Promotion und vor allem dafür das er mir die Möglichkeit gegeben hat bei Ihm eine Doktorarbeit machen zu dürfen.

Danke an meine Familie, besonders meinem Vater und meinem Bruder die mir den Weg geebnet haben und die für mich immer ein Vorbild waren ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Danke an meine Freunde und meine Freundin für euer Verständnis, wenn ich mal wieder keine Zeit hatte, um was zu unternehmen.

Danke lieber Gott für alles.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Nachname: Seyed Hamed Rastguye Haghi Geburtsdatum:
29.03.1992

Schulbildung

1998- 2002	Grundschule Illmenaustraße, Braunschweig
2002-2004/2005	Wilhelm Bracke Gesamtschule, Braunschweig
2005	Gymnasium Musterschule, Frankfurt am Main
Juli. 2012	Hochschulreife Musterschule, Frankfurt am Main
Oktober 2012	Ausbildungsbeginn, Bad Soden am Taunus

Ausbildung

1.10.2012- 1.10.2015	Gesundheits- und Krankenpflegeausbildung
----------------------	--

Arbeit

Seit dem 1.10. 2015	Notaufnahme Bad Soden Varisano Klinik
---------------------	---------------------------------------

Studium

01.04.2018	Beginn des Medizinstudiums Sommersemester 2018
	JGU Mainz
11.09.2020	Physikum, 1. Staatsexamen an der JGU Mainz
10/12.10.2023	M2, 2. Staatsexamen Humanmedizin JGU Mainz
2/3.12.2024	M3, 3. Staatsexamen Humanmedizin Goethe Uni

	Frankfurt
30.12.2024	Approbation als Arzt
01.04.2025	Assistenzarzt, Gastroenterologie Varisano Bad Soden
17.04.2026	Promotion

Sprachkenntnisse

Deutsch, englisch, persisch