

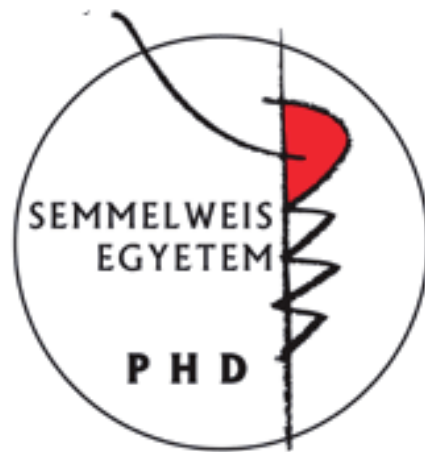
# **Acut cardiovascularis kórképek morbiditás vizsgálata különböző atmosphericus paraméterek tükrében**

Doktori értekezés

**Dr. Boussoussou Nora**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nemes Attila, DSc, professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Lotz Gábor, PhD, egyetemi docens

Dr. Menyhei Gábor, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Ondrejka Pál, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Glasz Tibor, PhD, egyetemi docens

Dr. Pécsvárady Zsolt, PhD, c. egyetemi tanár

Budapest

2019

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	4-5
Ábrajegyzék .....	6-7
Táblázat jegyzék .....	8-9
<b>1. Bevezetés</b> .....	<b>10-24</b>
1.1. Témaválasztás .....	10-15
1.2. Történeti áttekintése.....	16-22
1.3. Klímaváltozás és atmoszfericus paraméterek .....	22-24
<b>2. Célkitűzés</b> .....	<b>25-28</b>
<b>3. Módszerek</b> .....	<b>29-43</b>
3.1. Geographicus régió, atmoszfericus paraméterek és hospitalizált betegek adatai ..	30-34
3.1.1. Vizsgálatba bevont hospitalizáltak és egészséges alanyok .....	30-31
3.1.2. Geographicus régiók és atmoszfericus paraméterek .....	31-34
3.2. Vizsgálatok. ....	35-43
3.2.1. „A” vizsgálat.....	35
3.2.2. „B” Vizsgálat.....	35
3.2.3. „C” Vizsgálat.....	36
3.2.4. „D” Vizsgálat .....	36
3.2.5. „E” Vizsgálat.....	37
3.2.6. „F” Vizsgálat.....	37-38
3.3. Statisztikai elemzés. ....	38-43
<b>4. Eredmények</b> .....	<b>44-98</b>
4.1. „A” vizsgálat. ....	44-56
4.2. „B” vizsgálat. ....	56-60
4.3. „C” vizsgálat. ....	61-70

4.4. „D” vizsgálat. ....	71-88
4.4.1. Egészséges véradók laborértékeinek alakulása különböző atmosphericus paraméterek tükrében .....	71-75
4.4.2. Az ACV kórképpel hospitalizált betegek laborértékeinek alakulása különböző atmosphericus paraméterek tükrében .....	76
4.4.2.1. Hgb és atmosphericus paraméterek .....	76-80
4.4.2.2. Fvs és atmosphericus paraméterek .....	80-81
4.4.2.3. Thr és atmosphericus paraméterek .....	82-85
4.4.2.4. CV rizikót jelentő laborparaméterek és atmosphericus paraméterek .....	86-88
4.5. „E” vizsgálat.....	88-96
4.6. „F” vizsgálat.....	97-98
<b>5. Megbeszélés .....</b>	<b>99-123</b>
5.1. Vizsgálati eredményeink megbeszélése .....	99-116
5.2. Vizsgálati eredményeink alapján javasolt minor CV rizikótényezőt jelentő atmosphericus paraméterek elleni prevenciók stratégiáig.....	117-122
5.3. Vizsgálat korlátai. ....	122-123
<b>6. Következtetések .....</b>	<b>124-130</b>
6.1. A PhD tézis alapjául szolgáló hipotézisek vizsgálati eredményei és új tudományos eredmények összefoglalása.....	124-128
6.2. Doktori munkám eredményeinek jövőbeni hasznosítási lehetőségeire tett javaslatok .....	129-130
<b>7. Összefoglalás .....</b>	<b>131-133</b>
<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>134-135</b>
<b>Irodalomjegyzék.....</b>	<b>136-155</b>
<b>Publikációk jegyzéke .....</b>	<b>156-157</b>
<b>Melléklet .....</b>	<b>158-160</b>

**Rövidítések jegyzéke**

AAR	aorta aneurysma ruptura
ACV	acut cardiovascularis
AD	aorta dissectio
AIC	Akaike-féle információs kritérium
AV csomó	atrioventricularis csomó
Chol	cholesterin
CRF	cardiovascularis rizikó faktor
CRP	C-reaktív protein
CV	cardiovascularis
EPI	epinephrin
ET-1	endothelin-1
Fvs	fehérvérsejt
GAM	Poisson- Generalized Additive Models
gLDL	glikált low density lipoproteinnek
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
Hgb	Haemoglobin
hPa	hekto-Pascal
HSP 65	Hőszokk protein
Htc	Haematocrit
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICD	International Classification of Diseases
IL-6	interleukin-6
INR	International normalized ratio

IPCC	Intergovernmental Panel on Climate Change
LDH	Laktát-dehidrogenáz
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
MMP1	Mátrix Metalloproteáz 1
NE	norepinephrin
NO	nitrogén monoxid
NOS	nitrogen oxid szintáz
NOS	nitrogén-monoxid szintetát
OVSZ	Országos Vérellátó Szolgálat
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PE	pulmobális embolia
PPET-1	preproendothelin-1
RR	relative risk
Thr	thrombocyta
VCAM	Vascular cell adhesion protein 1
VTE	vénás thrombo-embolia
Vvt	vörösvértest
WHO	Egészségügyi Világszervezet
$\alpha$ 2-AP	$\alpha$ 2-antiplasmin
$\alpha$ 2-M	$\alpha$ 2-Macroglobulin

**Ábrajegyzék:**

- Ábra 1. A mérsékeltövi ciklonok területén elkülönülő időjárási szektorok.
- Ábra 2. Az esetszám és az aggregált esetszám havi lebontásban történő alakulása.
- Ábra 3. Az átlaghőmérséklet hatása az RR értékre.
- Ábra 4. Az átlaghőmérséklet hatása az RR értékre (1 nap lag effectel).
- Ábra 5. A napi hőmérsékletkülönbség hatása az RR értékre.
- Ábra 6. Az atmosphericus nyomás (2-7 nap lag effect) hatása az RR értékre.
- Ábra 7. Az átlag páratartalom hatása az RR értékre.
- Ábra 8. A maximum szélesebbesség hatása az RR értékre.
- Ábra 9. Hospitalizációs szám és páratartalom az atmosphericus hőmérséklet kategóriák tükrében.
- Ábra 10. Átlag hospitalizációs számok és specifikus időjárási kondícióval rendelkező napok a hideg és meleg hónapok tekintetében.
- Ábra 11. Idősoros ábra a frontmintázatok hatásának relatív rizikójára vonatkozóan.
- Ábra 12. Az ACV esetek átlagos napi eloszlása az év adott hónapjaira vonatkozóan (2011–2013).
- Ábra 13. Átlagos napi hospitalizációs szám az átlagos napi hőmérséklet függvényében, korcsoport eloszlás figyelembe vételével.
- Ábra 14. A nemek karakterisztikája a vizsgált populációban a front típusok tükrében.
- Ábra 15. Az életkor karakterisztikája a vizsgált populációban a fronttípusok tekintetében.
- Ábra 16. Hbg és hőmérséklet összefüggése.
- Ábra 17. A napi középhőmérséklet Hbg-ra való spline hatása (15-21 nap lag effect).

- Ábra 18. A napi hőmérséklet ingadozás Hbg-ra való spline hatása (2-7 nap lag effect).
- Ábra 19. A napi átlagos páratartalom Hbg-ra való spline hatása (0 nap lag effect).
- Ábra 20. A napi légköri nyomás Fvs-re való spline hatása (1 nap lag effect).
- Ábra 21. A napi középhőmérséklet Thr-re való spline hatása (15-21 nap lag effect).
- Ábra 22. A légköri nyomás Thr-ra való spline hatása (1 nap lag effect).
- Ábra 23. A légköri nyomás LDL-re való spline hatása (2-7 nap lag effect)
- Ábra 24. Az ACV esetek napi átlagos száma havi lebontásban.
- Ábra 25. Az ACV átlagos esetszáma havi lebontásban (Budapest, Bordeaux)
- Ábra 26. A napi hőmérséklet ingadozás hatása (8-14 nap lag) az RR értékre.
- Ábra 27. Atmosphericus nyomás (1 nap lag) hatása az RR értékre.
- Ábra 28. Maximum szélesebesség hatása az RR értékre.
- Ábra 29. Kérdő féle meteoroszenzitivitási teszt eredménye Bordeaux városára vonatkozóan.
- Ábra 30. Kernel-féle denzitás görbe,a megfigyelt hasznosság érték

**Táblázat jegyzék:**

- Táblázat 1. Az atmosphericus paraméterek meteorológiai szempontú jellemzése.
- Táblázat 2. A Péczely-féle makroszinoptikus helyzetek.
- Táblázat 3. Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt magyarázó táblázata.
- Táblázat 4. Az atmosphericus paraméterek deskriptív statisztikai jellemzői (2009-2013).
- Táblázat 5. Atmosphericus paraméterek és légköri kondíciók szignifikancia értékei.
- Táblázat 6. Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív kockázati becslése a napi hospitalizációs számok becslésére (n = 6'499).
- Táblázat 7. A Poisson-modell légköri paramétereinek relatív kockázati becslése a különböző AVCB-k napi eseményszámának becslésére (AMI: n = 5'221; tromboembóliás: n = 1'1111; AAR, AD: n = 28; PE: n = 63).
- Táblázat 8. Atmosphericus frontok, fronttípustól független hatása az ACV betegségek esetszám alakulására.
- Táblázat 9. Poisson regressziós modell incidencia arányai a frontok CV hatására.
- Táblázat 10. Fronthatás-mintázatok és ACV kórképek morbiditásának összefüggése.
- Táblázat 11. Vizsgált populáció major CV paraméter profilja.
- Táblázat 12. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk atmosphericus érzékenységének meghatározására.
- Táblázat 13. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk front érzékenységének meghatározására (max. 2 nap lag).
- Táblázat 14. Különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk front érzékenységének meghatározása.
- Táblázat 15. Az atmosphericus paraméterek descriptív statisztikai jellemzői (2011-2013).
- Táblázat 16. OVSZ véradók Hgb, fvs, Thr értékeinek jellemzői.



- Táblázat 17. A Hgb és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 18. A Fvs és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 19. A Thr és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 20. ACV kórképpel hospitalizált betegek Hgb, fvs, Thr értékeinek jellemzői.
- Táblázat 21. A Hgb és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 22. Regressziós koeficiensek a Hgb és napi átlag hőmérséklet, hőmérséklet ingadozás, páratartalomra vonatkozóan.
- Táblázat 23. A Fvs és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 24. A Thr és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.
- Táblázat 25. Regressziós koeficiensek a napi átlag hőmérsékletre és légköri nyomásra vonatkozóan.
- Táblázat 26. A CV rizikót jelentő laborparaméterek és atmosphericus paraméterek regressziós értékei.
- Táblázat 27. Atmosphericus kondíciójellemezők Bordeaux régióban
- Táblázat 28. A vizsgált betegek individuális major CV rizikótényező profilja (Budapest, Bordeaux)
- Táblázat 29. Táblázat 29. A budapesti és bordeaux-i betegek koreloszlásának és major CV rizikótényező arányainak összehasonlítása
- Táblázat 30. Atmosphericus frontok hatása az ACV esetszám alakulására.
- Táblázat 31. Hideg és meleg front atmosphericus parameter jellemzői.
- Táblázat 32. Meteorológiai cardiovascularis alapfogalmak.

## 1. Bevezetés

### 1.1. Témaválasztás

*„A természetnek mindenütt jelenlévő ereje és méltósága elvész, ha csupán részeit látjuk, de nem tekintjük át az egészet.” Plinius-A természet históriája VII.*

Az anthropocén korában a globális klímaváltozás egészségügyi hatásai valós népegészségügyi veszélyt jelentenek. Az ecosphera természeti rendszerének az emberi szervezet is része, tehát az emberi szervezetet a környezeti tényezőkkel folyamatos kölcsönhatásban lévő rendszerként lehet tekinteni.

A 2009-es Lancet and University College London Institute for Global Health Commission jelentése által megállapított tény, hogy a 21. század egyik legnagyobb egészségügyi kihívása a klímaváltozás, mely több milliárd embert tesz ki nagyobb morbiditási és mortalitási veszélynek [1]. A globális klímaváltozás emberi szervezetre való direkt úton történő hatása az atmosphericus paramétereken keresztül érvényesül. Az Éghajlat-változási Kormányközi Testület (Intergovernmental Panel on Climate Change) jelentése alapján, a jövőben az extrém atmosphericus körülmények egyre nagyobb előfordulási gyakoriságot fognak mutatni [2,3]. Napjainkban az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján elmondható, hogy a legtöbb természeti környezettel kapcsolatos mortalitás, a cardiovascularis (CV) betegségeket érinti. A klímaváltozás hatására létrejövő egészségügyileg kedvezőtlen atmosphericus kondíciók, az előrejelzések szerint a jövőben leginkább az acut cardiovascularis (ACV) betegségek számát fogják emelni [4,5].

Jelenleg a CV betegségek a világ vezető halálocai közé tartoznak. Napjainkban az ACV betegségek, számukat tekintve, századunk ugyanakkora egészségügyi terhének tekinthetők, mint az előző évszázadok járványai az akkori medicinának. A világon bekövetkező mintegy 60 millió halálozásból, megközelítően 17-18 millió halálest CV betegségek következménye. A globális össz-mortalitási szám 30%-át szív és érrendszeri betegségek teszik ki [6]. A fejlett országok népességének megközelítően 50%-a hal meg CV betegségben [7]. Évente megközelítően 4 millió halálest következik be Európában CV betegségek okán [8]. Napjainkban a rokkantsághoz vezető tényezők második helyén

a CV megbetegedések állnak. Magyarország, annak ellenére, hogy az utóbbi években javuló epidemiológiai tendenciát mutat, európai viszonylatban még mindig az egyik legmagasabb morbiditási és mortalitási mutatókkal rendelkező országok közé tartozik. Hazánk CV mortalitási száma megközelítően 69 ezer fő évente. Magyarországot a 2016. évi szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére vonatkozó guideline is a magas CV rizikóval rendelkező országok közé sorolta [9]. Előrejelzések alapján, a 2020-as évre a szív és érrendszeri betegségek lesz a vezető haláloki szerep a fejlett és fejlődő országokban egyaránt [10]. A 2030-as évekre az ACV betegségek nagyobb mortalitási számmal fognak rendelkezni, mint az infekciós megbetegedések [11]. A Framingham Study által meghatározott major CV rizikótényezők jól ismertek, azonban az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező hatása még mindig alábecsült jelentőségű. A CV betegségek morbiditási és mortalitási számát természetesen leginkább a major CV rizikótényezők befolyásolják. Azonban a CV betegségeket minden lehetséges kockázati tényező, tehát a major rizikótényezők mellett, a minor rizikótényezőnek számító atmosphericus paraméterek figyelembevételével is csökkenteni szükséges.

A CV betegségek már napjainkban is jelentős népegészségügyi terhet jelentenek, azonban a jövőben a globális klímaváltozás által okozott negatív atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényezőként még tovább fogják emelni az ACV betegségek már egyébként is magas számát. Ennek következtében kiemelten fontos jelentősége van új CV rizikófaktort jelentő atmosphericus paraméterek identifikálásának, a hatékonyabb prevenciók stratégiák kidolgozásának érdekében.

Az atmosphericus paraméterek az emberi szervezetnek olyan közeget biztosítanak, melyek változásai közvetlen hatással vannak a szervezetre. Az ecosphaera globális ökológiai rendszer, melyben az élőlények szoros kapcsolatban vannak a litosphaera, a geosphaera, a hidrosphaera és az atmosphaera elemeivel. Az ecosphaera rendszerén belül az atmosphaera a Föld egészét körülvevő gáz-halmazállapotú anyag. Az atmospherán belül 2 réteget különíthetünk el, a tropospherát és a stratospherát. A troposphaera a Föld légkörének azon legalsó rétege, ahol az időjárási jelenségek nagy része játszódik, tehát az emberi szervezetre leginkább az itt zajló folyamatok hatnak.

Napjainkban a globális klímaváltozás hatására az atmosphericus paraméterek jelentős mértékben változnak. Ezek a paraméterek a mindennapi időjárást és meteorológiai

helyzetet határozzák meg. A CV rendszernek a különböző atmosphericus paraméterek változásainak környezetében kell megtartania megfelelő homeostasisát. Ebből következik, hogy az atmosphericus paraméterek bármely változása közvetlen hatással van a szervezet „milieu intérieur”-jére. Az evolúció során kialakult az emberi szervezet megfelelő adaptációja az atmosphericus paraméterek különböző kondícióihoz. Ez az adaptációs készség egy nagyon finoman és szűk határok között mozgó szabályozó rendszert jelent, mely több ezer év alatt kialakult adaptációs mechanizmusok eredménye. Napjainkban a klímaváltozás hatására már olyan megváltozott mértékű, erősebb atmosphericus paraméterhatásoknak van kitéve a szervezet, melyek az adott életteret biztosító régióra korábban nem voltak jellemzőek. Az emberi szervezet a klímaváltozás hatásaira létrejövő, egyre gyakoribb előfordulási képet mutató extrém légköri paraméterváltozásokhoz még nem adaptálódott megfelelő mértékben. A már meglévő, meteorológiai körülményekre kialakult adaptációs mechanizmusok a megváltozott légköri körülményekhez nem minden esetben elegendőek [11]. Ezáltal a klímaváltozás hatására változott atmosphericus paraméter hatások miatt emelkedik egyes betegségek morbiditási és mortalitási száma. E mechanizmus megismerésének fontossága vezet az atmosphericus paraméterek CV hatásait kutató vizsgálatok fontosságához.

Európában a népesség 50%-a mutat meteorológiai vulnerabilitást [12]. Közepes-szélességi körön lévő területeken 6 naponta frontátvonulás figyelhető meg, ezért Közép-Európában, így Magyarországon is, jelentősebb mértékben érvényesül az extrém időjárási viszonyok egészségügyi hatása [13]. Ahhoz, hogy az egyén szervezetének homeostasisát megtartsa, a légköri paraméterek mindegyikére reagálnia kell. Egészséges határok között a szervezet csak physiologias választ ad az atmosphericus paraméterekre. Azonban vannak olyan egyének, akik a physiologias reakciókon túlmutatóan adnak választ az atmosphericus hatásokra. Közöttük megkülönböztetünk meteorosensitiv és meteoropatha egyéneket [14]. Meteorosensitivnek nevezük azokat az egyéneket, akik egyfajta biológiai tendenciát mutatnak arra vonatkozóan, hogy megérik az atmosphericus paraméterváltozásokat, melyre közérzetük változásával reagálnak. Vannak egyének, akik már napokkal a légköri paraméterváltozások bekövetkezte előtt megérik azt, hogy légköri változás fog bekövetkezni. A meteorosensitivitás egyfajta adaptációs szindrómának is tekinthető. Meteoropathák azok az egyének, akik az atmosphericus paraméterek változására valamely betegség kialakulásával reagálnak és/vagy már

meglévő betegségük súlyosbodásával [15]. Ezeknél az egyéneknél egy adott ingerküszöb érték felett már tünetekben manifesztálódik az atmosphericus paraméterek hatása.

Napjainkban már a légkörrel kapcsolatos syndroma kórkép is ismert. Mindazon fizikális, mentális, szociális jóllét állapotának változásával és/vagy betegségek kialakulásával vagy súlyosbodásával járó állapotok, melyek egyértelműen kapcsolatba hozhatók időjárásfüggő légköri változásokkal, légkörrel kapcsolatos szindrómaként határozhatóak meg [16]. E szindróma az anthropocen tevékenységek által meghatározott századunk új betegsége, mely előfordulási aránya a klímaváltozás miatt feltételezhetően nőni fog és különböző, többek között CV betegségeket kiváltó hatása miatt, századunk egyik nagy kihívást jelentő kórképe.

A CV betegségek kialakulása multifactorialis okokra vezethető vissza, melyben a környezeti tényezők is szerepet játszanak. Számos vizsgálat eredményei utalnak arra, hogy egyes atmosphericus paraméterek emelik az ACV betegségek számát. Morbiditási és mortalitási kutatási adatok leginkább az extrém hideg vagy meleg hőmérséklet kondíciók esetén igazoltak nagyobb ACV betegség incidenciát [17-22].

Egyes vizsgálatok a légköri nyomás, a páratartalom, a szél és a napfény CV esetszám emelő hatását mutatták ki [23-26].

Az atmosphericus paraméterek többek között inflammatoricus és haemostaticus faktor szintváltozásokat eredményeznek, ezáltal fokozva a coaguabilitást [27,28]. Továbbá növelik a sympathicus idegrendszeri aktivációt, neuro-hormonális változásokat eredményeznek, lipidanyagcsere eltérést okoznak és a baroreceptorok eltérő működését eredményezhetik [29-32]. A nemzetközi szakirodalomban azonban sok az egymásnak ellentmondó kutatási eredmény és még számos feltáratlan összefüggés vizsgálata hiányzik az atmosphericus paraméterek és ACV betegségek között lévő kapcsolatban. Jelen disszertáció témája ezen összefüggések feltárására irányul.

A globális klímaváltozás hatása új CV egészségügyi kihívásnak tekinthető. Az ecosphera rendszerének az emberi szervezet is része, tehát az emberi szervezet a környezeti tényezőkkel folyamatos kölcsönhatásban lévő rendszert képez. Kulcsfontosságú tehát, a CV betegségek kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők hatásainak megismerése, annak érdekében, hogy a jövőben sikeresebb prevenciós és intervenciós

programok kidolgozásának lehetősége valósulhasson meg. Ahhoz, hogy az atmospericus paraméterek negatív egészségügyi hatásai ellen megfelelő preventív tevékenységekkel lehessen fellépni, az orvoslást a 21. század anthropocén korának új problémáinak kontextusába kell helyezni. Ez a produktív fejlődés csak akkor tud megvalósulni, ha új irányvonalat képviselő szemléletmódok is hatnak. Kutatásunk egy ilyen új irányvonalat képvisel, melyben a különböző atmospericus paramétereket minor CV rizikótényezőként vizsgáltuk.

Kutatásomban a globális klímaváltozás hatására egyre extrémebb képet mutató különböző atmospericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásait vizsgáltuk az acut myocardialis infarctus (AMI), az aorta aneurysma ruptura (AAR), az aorta dissectio (AD) és a thromboembolias kórképekre vonatkozóan. Elvégeztük a major CV rizikótényezők és meghatározott laborparaméterek atmospericus érzékenységének vizsgálatát is. Továbbá az első közös franciaországi és magyarországi összehasonlító vizsgálat is elvégzésre került az atmospericus paraméterek ACV betegségekre tett hatására vonatkozóan.

Témaválasztásomban és kutatásunk elkezdésében jelentősen inspirált az a tény is, hogy eddig rendkívül kevés magyar vizsgálati eredmény létezik az atmospericus paraméterek ACV betegségekre gyakorolt klinikai hatásaira vonatkozóan [33-37]. Ennek kiegészítésére törekedtünk. Mindemellet a témára vonatkozóan a nemzetközi szakirodalomban eltérő kutatási eredmények lelhetőek fel, ezért célunk volt egy saját, Magyarországra vonatkozó álláspont kialakítása is, mely segítségével ország és helyspecifikus egészségügyi prevenciós stratégiák kidolgozására nyílnak lehetőségek. Az acut betegségek országonként változó prevalenciát mutatnak, melyben az atmospericus paraméter tényezők is szerepet játszhatnak, ezért ennek vizsgálatára kutatásunkban kollaborációs együttműködést hoztunk létre a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegével és ennek keretén belül elvégeztük az első közös franciaországi és magyarországi összehasonlító vizsgálatot az atmospericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásaira vonatkozóan.

Jelen kutatásunk az első vizsgálat a nemzetközi szakirodalom szerint az atmospericus paraméterek complex interakciójának és a fronthatások CV hatásainak és major CV rizikótényezők atmospericus paraméter érzékenységének vizsgálatára. Kutatásunk

keretén belül készült el az első atmosphericus paraméterek CV hatásait vizsgáló összehasonlító tanulmány Magyarország és Franciaország meghatározott régiói között.

A globális klímaváltozás egészségügyi hatásai napjainkban még alulértékelték és nincsenek kellő mértékben az orvostudomány fókuszában. Ezzel szemben azonban fontos tény, hogy az atmosphericus paraméter expozíció a populáció minden tagját érinti. A WHO 2009-es kiadványában felhívta a figyelmet arra, hogy a klímaváltozás elleni harc nemcsak nemzetközi egyezményekből áll, a klímaváltozás elleni harc mindinkább egy választás kérdése arra vonatkozóan, hogy milyen világban szeretnénk élni. A WHO ezen iránymutatására reflektálva kezdtük el és hoztuk létre kutatásunkat a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikáján.

Témaválasztásom összefoglalása képpen elmondható, hogy jelen kutatás az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényezőként való hatásainak vizsgálatára jött létre, azzal a céllal, hogy a jövőben hatékonyabban lehessen csökkenteni az atmosphericus paraméterek negatív CV hatásait. Tekintettel a klímaváltozás negatív CV hatásainak mértékére, a jövőben fontos célkitűzés lehet a különböző atmosphericus paraméterek és ACV betegségek közötti kapcsolat figyelembe vétele és további vizsgálata.

## 1.2. Történeti áttekintés

*„Az orvostudomány története az orvosképzésben nemcsak kulturális jelentőséggel bír..., de gyakorlati értéke is jelentős a hiányok pótlásában, nyomra vezet és felidéz régen elfeledett és fontos eseményeket” Paul Dudley White*

A bioklimatológia az atmosphericus paraméterek emberi szervezetre tett hatását vizsgálja. A különböző légköri tényezők physiológiás, illetve pathophysiológiás hatásaival foglalkozó tudományág. Két részterületét különböztetjük meg. A légkör dinamikus folyamatainak hatására kialakuló biológiai reakciókkal a meteorobiológia, a légkör statikus hatásaival a climatobiológia foglalkozik. E két tudományágon belül a meteoro- és climatophysiológia az időjárás hatására a szervezetben bekövetkező physiológiás reakciókat vizsgálja, a meteoro-és climatopathológia pedig a pathológiás eltéréseket tárgyalja [38].

A régebbi korok civilizációi már a napjainkra jellemző globális klímaváltozás negatív egészségügyi hatásainak megjelenése előtt foglalkoztak az atmosphericus paraméterek emberi szervezetre tett hatásaival [39]. A legkorábbi megfigyelések, melyekben figyelembe vették az időjárási változásokat, i.e. 3000 környékéről Mezopotámiából származnak. A legősibb elbeszélő költemény, a Gilgames eposz, hét gonosz széljárásról tesz említést, mely betegséget és lázat okoz [40]. Az első megfigyeléseken alapuló orvosmeteorológiai vizsgálatok a hagyományos kínai orvoslás tevékenységi körében figyelhetőek meg. Huang Ti, a történetírásban csak Sárga Császárként nevezett uralkodó, rendeletet adott ki arra vonatkozóan, hogy minden egészségi állapotot befolyásoló időjárási adatot fel kell jegyezni. Ezek az első orvosmeteorológiával kapcsolatos feljegyzések, az i. e. 2600-as évekből származnak. A kínai orvoslásra jellemző holisztikus szemlélet tükrében, az emberi szervezet működését az azt körülvevő környezeti tényezőkkel való összefüggésben elemezték, így az időjárási tényezők pathophysiológiás hatásait is megfigyelték. Nei Jing, avagy a Sárga Császár Klasszikus Belgyógyászati Alapkönyvében (i. e. 500–300 közötti időszakban) részletes leírást olvashatunk az időjárási tényezők hatásairól. A taoizmus alapjai is hordoznak orvosmeteorológiai megfigyeléseket. A Jang a napsugár, forróság, szárazság jelképe, ezzel szemben a Jin a sötétség, hideg és nedves levegőt mintázza. Megfigyelték, hogy amennyiben a szervezet kapcsolata nem megfelelő az időjárással, a jin-jang állapot egyensúlyvesztése következik



be, mely szervi eltéréseket okoz. A kínai orvoslás szerint a különböző meteorológiai elemek (szél, hideg, forróság, nedvesség, szárazság, nyári forróság) különböző szervi eltéréseket okoznak. A tüdőre a szárazság, a szívre a hőség, a vesére a hideg, a lépére a nedvesség, és a májra a szél hat [41]. Az ókori hippokratikus medicina nedvelmélete az előbbiekhöz hasonlóan a szervezet változásait, szintén a természeti környezet függvényeként határozta meg. E szerint a szelek a fekete epét szaporítják, a hó a vér mennyiségét, a hideg és nedves időjárás pedig a nyák mennyiségét [42]. Mindemellett az arab orvoslás megfigyelései, melyek jelentős alapul szolgáltak az európai orvoslás fejlődéséhez, szintén nagy jelentőséget tulajdonítottak a különböző meteorológiai hatásoknak. Ibn Sina (Avicenna) Kánon fi tib című orvosi könyvében, mely Sir William Osler szerint a „*legragyogóbb tankönyv, amit valaha írtak*”, az egészséget befolyásoló tényezőket két részre osztotta: „*res naturales*” és „*res non naturales*” hatásokra. Az időjárási viszonyok a „*res non naturales*” hatások közé tartoznak [43]. Tudománytörténetileg kiemelendő jelentőségű, hogy a kínai orvoslás alapjának tekinthető Sárga császár klasszikus belgyógyászati tankönyve mellett, a nyugati orvoslás alapját képező Corpus Hippocraticum, illetve az arab orvoslás Kanun fi tib nagy jelentőségű orvosi könyve is részletesen tárgyalja a meteorológiai tényezők szervezetre gyakorolt hatását. A sárga császár könyvében a szél szervezetre gyakorolt hatására vonatkozóan az alábbi sorokat olvashatjuk: „*100 betegséget a kóros Szél okozza*” [44]. Hippocrates: Peri tón aerón, hüdatón kai topón művében a szélre vonatkozóan pedig, a következő sorok szerepelnek: „*Aki a gyógyító művészetet helyesen akarja elsajátítani, annak a következőképpen kell eljárnia. Ezután figyelni kell a szelekre, a melegekre és hidegekre...*” „*Déli szelek megnehezítik a hallást, zavarossá teszik a szemet, elnehezítik a fejet, lomhává teszik a testet, petyhüdtté a végtagokat. Ha tehát déli szél uralkodik, a betegségekben ezeket a tüneteket kell elszenvedni. Ha viszont északi szél van, akkor köhögés, rekedtség, vizelési nehézségek, félelmi állapotok, a bordák fájdalma és mellkasi fájdalmak tapasztalhatók. Amidőn északi szél uralkodik, a betegségben ilyen zavarokra számíthatunk.*” [45]. A szövegrészletben szereplő „*déli szelek*” a meleg légáramlatot jelölhetik, melyet ma melegfront néven határozunk meg, az „*északi szél*” pedig a hideg légáramlatnak megfeleltethető hidegfrontot jelöli. A front fogalom az ie. V. században még nem volt ismert, azonban kiemelendő annak a felismerésnek a jelentősége, mely szerint bizonyos időjárási helyzetek, egyes betegségek és tünetek előfordulásának

gyakoróságát emelik. Ibn Sina Kánon könyvében szintén a szélre vonatkozóan a következő megfigyeléseket tárgyalja. A déli szél viszketegséget, epileptikus görcsöt és álmatlanságot okoz. A hideg levegő vértolódásokat, apoplexiát, paralitikus állapotot, továbbá náthát és köhögést idézhet elő. A meleg levegő általában lazítja, elernyeszti a testet, a vért a felületre vonja [46]. Kiemelendő tudománytörténeti tény, hogy annak ellenére, hogy teljesen eltérő klimatikus jellemzőkkel bíró területekről származó és eltérő kulturális háttérrel bíró művekről van szó, a nyugati, a keleti és az arab orvoslás megfigyelései megegyező kóroktani következtetéseket vontak le a különböző időjárási tényezőkre vonatkozóan.

Az ókori görög kultúrában Arisztotelész 4 kötetes *Meteorologica* című művében vizsgálja az „ég és föld” közötti jelenségeket, az időjárás szervezetre gyakorolt hatását. Az *atmosfera* kifejezés, az „*athmos*”-lélegzet és „*sphaira*”-gömb szóösszetételből származik.

Ez mellett, néhány filozófus a természeti tényezők szervezetre gyakorolt hatását, az időjáráson kívül, már a bolygók vizsgálatára is kiterjesztette. Ptolemaiosz *Tetrabiblosz* művében vizsgálja a bolygók és emberi szervezet állapota közötti kapcsolatot, Abdias Trew pedig bolygó-kórtan elméletében. Robert Fludd szerint „*Isten a betegségeket bolygók, csillagok, szelek angyalai útján teremti*”. A későbbi századokra már rendszerelméletek is megjelentek a földi életre vonatkozóan. Ilyen elmélet Leibniz, a 16. században élő német poliszhisztor monadologia tana is. E szerint az univerzumot felépítő monászok (jelentése: egység) közötti kapcsolat egy eleve elrendezett harmónia. Világunk egy rendszer, melyben a különböző egységek szoros kapcsolatban állnak és hatnak egymásra. Leibniz tanát a természettudományokra is vonatkoztathatjuk, melyből következően a különböző természeti hatások szoros kapcsolatban állnak az emberi szervezet *physiológiás* és *pathophysiológiás* változásaival. Leibniz szerint, ahhoz, hogy ezzel kapcsolatos új ismeretekhez jussunk a „*fiziológia azon művészetét kell alkalmaznunk, mely során a természetet magát kell kikérdeznünk, s mintegy kánpadra vonnunk*”. A polihisztor tudós, Ramonazzival folytatott levelezésében olvasható, hogy Leibniz fontosnak tartotta és szorgalmazta az egészségügyi helyzet és az időjárási viszonyok összefüggéséről éves orvosi jelentések készítését. Leibniz munkásságának egyik jelentős üzenete, hogy a medicina a tapasztalatban és az empíriában éri el a csúcstét [47].

A 17. századtól az orvosmeteorológiára vonatkozóan hippocraticus elméleti alapokon nyugvó, de már egyre komolyabb megfigyeléseken alapuló és már tudományosan alátámasztott eredmények jelentek meg. Thomas Sydenham, akit „angol Hipocrates”-ként tart számon a történetírás, munkásságát már az orvosmeteorológiai adatok módszeres gyűjtése jellemzi. A különböző betegségek ontologikus-öntörvényűen keletkező kialakulását, környezeti hatásoknak tulajdonította [48].

A bioklimatológia legnagyobb léptékű fejlődése a 19. századra tehető. A „klimatológia atyjaként” nevezett, a század legkiemelkedőbb neo-hippocraticus gondolkodójának tartott Marius Piéry, az 1853–1953 közötti időszakot a „klimatológia századának” nevezte. Marius Piéry a Lyonban működő orvosi egyetem orvosklimatológiai részlegét vezette [49]. Az, hogy az orvosmeteorológia már az orvosi egyetem kerettantervi részeként szerepelt, mutatja a tudományterület egyre kiemelkedőbb jelentőségét.

A biometeorológiához kapcsolódó kutatások új irányvonalát Jules Gavarret, francia orvos és statisztikus jelölte ki 1840-ben megjelent *Principes généraux de statistique médicale* című művében, mely szerint a qualitative-hippocraticus leírás használhatatlan, az orvoslásnak a „gyönyörű Poisson elméletet” kell alkalmaznia. Az orvosi tudás statisztikai metódusokon kell, hogy alapuljon [50]. Ettől kezdve az orvosmeteorológiai eredmények már statisztikailag is bizonyított eredmények. Egymástól függetlenül, egyre több biometeorológiai kutatás kezdődött. Az 1800-as évek elején Johan Peter Frank, német belgyógyász elrendelte, hogy az összes orvos köteles időjárással kapcsolatos orvosi jelentést készíteni [51]. James R. Fleming az amerikai hadseregénél, a klímát tartotta a katonáknál megjelenő betegségek legfőbb okának, ezért 1820-ban az amerikai hadsereg orvosi részlegénél meteorológiai obszervációt rendelt el [52].

Henrich Collisen, a koppenhágai sebészeti akadémia professzora készítette az első különböző betegségekre vonatkozó orvosi topográfiai megfigyelést, Dánia specifikus területi részeire vonatkozóan [53]. Megfigyelései alapján, a klímát találta a fővárosban kialakuló betegségek major okának. Már nagyobb, több országot összefogó kutatás is megjelent, melyben Kayser a szezonális mortalitást vizsgálta nyugat-európai országokban.

A humán bioklimatológia fogalma Alexander von Humbolt, a modern orvosmeteorológia megalapítójának munkásságából eredeztethető. Humbolt az emberi szervezet és a

természet között szoros kapcsolatot feltételezett. Kosmos című írásában a következő definícióban fogalmazta meg a bioklimatológia lényegét: *„Az éghajlat magába foglalja a légkör mindennemű változását, melyek érezhetően hatnak érzékszerveinkre, tehát a hőmérsékletet, a levegő páratartalmát, a légnyomás változásait, a szelet, az elektromos feszültség mértékét, a légkör tisztaságát, illetve többé-kevésbé káros kipárolgásokkal való elegyítettségét, és végül az égbolt verőfényességének és derűtségének fokát, amelyek nem csupán a talaj hőkisugárzása, de a növények szerves fejlődése, valamint a gyümölcsérés, de az egyén közérzete és lelkiállapota szempontjából is fontosak”* [38].

A biometeorológia nemzetközi szintűvé válása 1956-ra tehető. Ekkor alakult meg Párizsban a Nemzetközi Biometeorológiai Társaság. A Nemzetközi Biometeorológiai Társaság 1996-os új definíciója szerint a biometeorológia olyan interdiszciplináris tudomány, amely a különböző atmosphericus folyamatok és az élővilág kapcsolatát vizsgálja. Napjainkra a biometeorológia már önálló tudományágként működik.

Magyarország, a biometeorológia tudományterületté válásában, szintén jelentős szerepet játszott, kiemelkedő tudományos munkásságával. Hazánk az elsők között kapcsolódott be a tudományos éghajlati észlelésekbe. A 1781-ben létrejött budai éghajlati állomás a legrégebbi megfigyelő helyek közé tartozik. Magyarországon az első jelentős orvosmeteorológiai feljegyzéseket Benkő Sámuel készítette. A Borsod vármegyei főorvos 6 kötetnyi orvosmeteorológiai naplót jelentetett meg, Ephemerides meteorologico-medice címen. A művek Közép-Európa első jelentős orvosmeteorológiai tanulmányai, melyeket a kortárs tudósok német nyelvre is lefordítottak. Műveinek újszerűségét mutatja, hogy a korabeli tudományos felfogással ellentétben, melyben a különböző diszciplinák kutatásai egymástól függetlenek voltak, Benkő egy műben és összefüggéseiben tárgyalta az orvosi, csillagászati és meteorológiai megfigyeléseit. *„Azon deák munkámban, mellyben egész tíz esztendő alatt az időnek és a Miskolczi levegőégnek változásait és az inkább uralkodó betegségeket feljegyeztem, s némelly erdendő betegségeknek is lételeket nyilvánvaló példákkal és tagadhatatlan tapasztalásokkal megmutattam.”* Az orvosmeteorológia mindennapi gyakorlatban való alkalmazásának fontosságára is felhívta a figyelmet. A vármegyei főorvos szerint a hadseregben képzett orvosokat kell alkalmazni, akik az éppen esedékes évszak és időjárási tényezők alapján előre jelezhetik, mely betegség ütheti fel a fejét. Benkő Sámuel volt az első magyar tudós, aki az orvosmeteorológiát prevenciósz diszciplinává avasztotta

[54]. A 19. században orvosi értekezések is születtek e témakörben. Kamenszky István 1825-ben írta doktori értekezését, „A magyarországi levegő egészséges létéről általánosan” címmel [55]. Történeti érdekesség, hogy az egyébként sebész- és szülésmesteri oklevelet szerzett Semmelweis Ignác Tractatus de Vita Plantarum című botanikai doktori értekezésében a légköri elektromosság biológiai jelentőségéről írt [56].

Az előzőekben már említett „gyönyörű Poisson elmélet” alkalmazása, a biostatistika előtérbe kerülése és az orvosmeteorológiai kutatásokhoz való számítógépes modellező rendszerek alkalmazása hatalmas szakmai előrelépést jelentettek. Szintén tudománytörténeti érdekesség, hogy ebben is fellelhető magyar vonatkozás. Neumann János döntése alapján a számítógép kísérleti felhasználása során, a legnagyobb prioritást az időjárás előrejelző modellek kapták. Az első ilyen előrejelzés Amerikában, a hadsereg számára készült, 1950-ben, az ENIAC (Electronic Numerical Integrator And Computer) számítógépen [57].

A modernkori magyar orvosmeteorológia legkiemelkedőbb alakjai Örményi Imre és Kérdő István, akikre a magyar orvosmeteorológia atyjaiként tekinthetünk.

Kérdő István az Országos Reuma- és Fürdőügyi Intézetben dolgozott belgyógyász orvosként, ahol 1967-től a meteoro-klimatobiológiai osztály főorvosa volt. Kutatásainak középpontjában leginkább a vegetatív idegrendszer működésének vizsgálata állt, meteorológiai és belgyógyászati megközelítésben egyaránt. Munkatársaival kidolgozta egy adott időpontra vonatkozó vegetatív index (V.I.) képletét, mely segítségével megállapítható az adott egyén geofizikai biotípusa. A képletben a diasztolés vérnyomás (D) és pulzusérték (P) szerepelnek.  $V.I. = (1-D/P)*100$ . Az érték az adott egyén frontérzékenységi jellemzőjéről ad információt. A magyarországi lakosság körében való biometeorológiai sensitivitás felmérésére a Kérdő István által készített kérdőívet alkalmazták.

A különböző atmosphericus paramétereken belül, érdeklődésének középpontjában a levegő inok hatásainak vizsgálata állt, mely kutatására levegőionizátort is fejlesztett [58].

Örményi Imre az ORFI orvosmeteorológusaként kezdte el mindennapi orvosi tevékenységébe integrálni a humánmeteorológiát. Megfigyelései alapján az időjárás változáson belül a frontátvonulásokat tartotta a legjelentősebb atmosphericus

változásnak, mely a leginkább hatással van a szervezetre, ezáltal különböző betegségek kialakulására. Érdekesség, hogy az akkori Nehézipari Minisztériumhoz tartozó nagyvállalatok meteorológiai előrejelzéseket kértek a munkahelyi balesetek megelőzése érdekében. Kedvezőtlen meteorológiai paraméterek esetén szigorúbban ellenőrizték a munkavédelmi intézkedéseket és az arra érzékeny dolgozóknak több pihenést engedélyeztek. A különböző vállalatok anyagi támogatásával is szorgalmazták, hogy orvos-meteorológiai laboratórium jöhessen létre. A meteoroszenzitivitás megállapítására Kérdő és Örményi kérdőívet dolgoztak ki. Ennek hatására az 1970-es években a Péterfy Sándor utcai kórházban a hypertóniás és diabeteses betegek körében kitöltésre került a kérdőív és bizonyos műtétek elvégzését, a meteoroszenzitivitás mértékétől tették függővé [59]. Hazánkban, az első orvosmeteorológiai konferenciát, 1963-ban, Budapesten tartották.

Összességében elmondható, hogy a klímaváltozás hatására változó atmosphericus paraméterek a jövőben egyre nagyobb CV morbiditási és mortalitási szám növelő hatással fognak rendelkezni, ezért a jövőben az orvosmeteorológia medicalis jelentősége nőni fog.

### 1.3. Klímaváltozás és atmosphericus paraméterek

Az anthropocen epochban a társadalom által okozott károk a Föld természeti környezetét több ponton érintik, melyen belül az egyik legjelentősebb emberi tevékenységek nyomán bekövetkező változás a globális klímaváltozás. A globális klímaváltozás a United Nations Framework Convention on Climate Change's (UNFCCC) definíciója alapján a következő: „A klímaváltozás azon jelenség, mely közvetlenül vagy közvetve emberi tevékenységnek tulajdonítható, mely megváltoztatja a globális légkör összetételét, és amely a megfigyelt természetes éghajlati változékonyság folyamatain túl jön létre.” [60]. Az éghajlati rendszer alakulása leginkább a légkör, az óceán, a krioszféra és a talajfelszín mentén határozható meg. Az éghajlatot emberi tevékenységtől függetlenül meghatározó tényezők a vulkánkitörések, a naptevékenység és az óceáni áramlások. A planetaris albedo, mely a földfelszín sugárzás-visszaverő képessége, szintén természetes módon járul hozzá a klímaváltozáshoz. Mindemellett azonban különböző társadalmi tevékenységek, az elmúlt mindössze két évszázad alatt a légkör összetételét nagy mértékben változtatták meg. E tevékenységek, az üvegházhatású gázok koncentrációjának emelkedése mellett, az előbbieken felsorolt természetes

éghajlatváltozást okozó tényezők hatásának felerősödését is okozzák. A legnagyobb mértékben kétségtelenül az üvegházhatású gázok koncentrációjának emelkedése és ennek negatív hatásai tehetők felelőssé a globális klímaváltozás kialakulásáért. A klímaváltozás egyik fő oka tehát a „climate forcing” rendszerének megváltozása. A „climate forcing” rendszere a napból földre érkező energia és a földről az űrbe visszasugárzott energia összessége. A klíma rendszer magába foglalja az óceánt, a krioszférát, a bioszférát és az atmoszférát. Az anthropocen korabeli emberi tevékenységek hozzájárulnak a „climate forcing” változásához. A pre-industrialis era óta szén-dioxid (CO<sub>2</sub>), metán (CH<sub>4</sub>), nitrogén-dioxid (NO<sub>2</sub>) és chlorofluorocarbonok (CFCs) folyamatosan emelkedő szintet mutatnak, mely koncentráció emelkedések során, a Föld átmenetileg elvesztette az energia egyensúlyát [61]. Ezáltal kevesebb energia tud távozni a földről, mint amennyi oda érkezik. Amíg ez az egyensúly újra helyre nem áll, a hőmérséklet folyamatos növekedése áll fenn, illetve az extrém éghajlati körülmények előfordulási aránya is gyakoribbá válik. Az üvegház hatású gázoknak két fontos tulajdonsági paramétere van. Az egyik a „global warming potential” a másik pedig a légkörben való tartózkodási idő. A global warming potenciál értéke az adott gáz CO<sub>2</sub> gázéhoz viszonyított globális melegítő potenciálját mutatja meg. A metán esetén ez az érték 21x magasabb, a nitrogén oxid 206x aktívabb, illetve a CFC-gázok pedig 15000x aktívabb globális melegítő potenciállal rendelkeznek [62]. Az üvegházhatású gázoknak másik fontos tulajdonsága a légkörben való tartózkodási idő, mely megmondja, hogy az adott gáz mennyi idő múlva kerül ki a légkörből. A CO<sub>2</sub> 50-200 év, a metán 12 év, a nitrogén oxid 114 év, a chlorofluorocarbonok 65-130 éves átlagos tartózkodási idővel rendelkeznek. Ezek az adatok bizonyítják, hogy az üvegházhatású gázok a légkörben hosszú ideig tartózkodnak és fejtik ki hatásukat. Ebből következik, hogy a globális klímaváltozás hatása jelentős egészségügyi fenyegetést jelent a jövő generációi számára is, ezért napjainkban a klímaváltozás ellen tett intézkedések magukban hordozzák a jövő generációi iránt való felelősségvállalást is.

A klímaváltozás elsősorban egy globális szinten ható felmelegedést okoz. A NASA Goddard Institute for Space Studies (GISS) hőmérséklet analízise kimutatta, hogy a 2017-es globális átlaghőmérséklet 1.62 Fahrenheit-tel (0.90 °C-al) volt melegebb, mint az 1951 és 1980-as évek közötti időintervallumban mért középhőmérséklet [63]. Fontos kiemelni azonban, hogy a klímaváltozás nem csak az átlag hőmérséklet emelkedését

jelenti, hanem extrém hideg időjárást is okozhat. Az extrém hőmérsékleti események az atmosphericus circulatio szokatlan mintázatával magyarázhatóak. A cryosphaera is érintett a globális klímaváltozás hatása által. Az olvadó sarki jég meggátolja a Golf-áramlást, ami megzavarja a meleg levegő Atlanti-óceán felől való áramlását. Ez a változás védtelenné teszi legfőképpen Európa, Észak-Kelet Amerika és Észak-Ázsia területeit a sarki klímával szemben [64]. A jövőben ennek következtében, a hideg és az extrém hideg időjárás előfordulása is növekedni fog a klímaváltozás hatásai okán. A globális klímaváltozás hatására egyre gyakoribbá válnak az extrém hőmérsékleti időjárási viszonyok mellett, az extrém méreteket öltő viharok, a növekvő szél és csapadék intenzitás és az aszályok kialakulásai, illetve gyakoribbak lesznek az atmosphericus paraméterek hirtelen állapot változásai is.

A légköri paramétereken keresztül a klímaváltozás hatása egyrészt egy hosszútávon változó légköri kondíciót jelent, mely a klíma által létrehozott éghajlati viszonyokat eredményezi. Másrészt a klímaváltozás hatására változik a napi szinten érzékelhető időjárás is, mely egy napról-napra változó légköri kondíciót jelent. A napról napra változó atmosphericus paraméterek összessége, mindennapi egészségügyi hatással bíró tényező. A legjelentősebb CV rendszerre ható atmosphericus paraméterek a hőmérséklet, a légköri nyomás, a légnedvesség, a szél, a napfénytartam, a légköri ionizáció, a légköri elektromosság és a fronthatások.



## 2. Célkitűzések

*„Az ismert dolgok végesek, az ismeretlenek végtelenek, szellemünk egy kis szigetcskén áll a megmagyarázhatatlan dolgok végtelen óceánjának közepén. Valamennyi generációnak az a dolga, hogy meghódítson még egy kis szigetet.” Thomas Henry Huxley*

Vizsgálati eredményeinket az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező szerepének bizonyítására szántuk. Vizsgálni kívántuk az atmosphericus paraméterek ACV betegségek morbiditására tett hatásainak jellemzőit.

Kutatásunk elvégzését az alábbi célok vezérelték:

- Kutatásunk elkezdésében jelentősen inspirált az a tény, hogy eddig kutatásunkhoz hasonló vizsgálat Magyarországon még nem készült, ezért ennek hiánypótlását szeretnénk volna megtenni, lokális atmosphericus hatásokra vonatkozó egészségügyi vizsgálatainkkal.
- Fontosnak tartottunk egy saját, Magyarországra vonatkozó álláspont kialakítását, tekintettel, arra, hogy az atmosphericus környezet jellemzői országonként változó tulajdonságokat mutatnak, illetve az atmosphericus paraméterek ACV betegségekre gyakorolt hatására vonatkozóan a nemzetközi szakirodalomban különböző szélességi körön lévő régiókban, eltérő kutatási eredmények lehettek fel.
- Különböző atmosphericus paraméterek ACV betegségek kialakulására tett individuális és interakciós hatásainak vizsgálata.
- Atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopulációk identifikálása.
- Atmosphericus vulnerabilitást mutató haemostaticus és inflammatoricus faktorok identifikálása.

- Új CV hatással rendelkező meteorológiai kondíciók meghatározása, melyben az atmosphericus paraméter interakcióknak CV szempontú definiálása történik. Ezáltal egy Magyarországra vonatkozó új, atmosphericus paraméterek negatív CV hatásait előrejelző meteorológiai-jelzőrendszer alapjait szeretnénk volna létrehozni, mely a jövőben preventív tevékenységek alkalmazásában nyújthat segítséget.
- Közös franciaországi és magyarországi összehasonlító vizsgálat létrehozása, különböző szélességi körön lévő atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásaira vonatkozóan. Franciaország, Európa legkisebb CV mortalitással rendelkező országa, Magyarország a legnagyobb CV mortalitási rátával rendelkező régiók közé tartozik, ezáltal célul tűztük ki annak a meghatározását, hogy a „francia paradoxonhoz”, illetve a magyarországi magas mortalitási számhoz hozzájárulhatnak-e atmosphericus paraméterhatások.
- Bordeauxban zajló vizsgálat keretén belül a specifikusan Magyarországon kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban való alkalmazhatóságának megállapítása.
- Kutatásunk egyik fő célja volt, hogy vizsgálati eredményeink alapul szolgáljanak új CV preventív guidelineok kialakításában. Kutatási eredményeinkkel országunkra vonatkozó, helyspecifikus preventív stratégiák kidolgozásában való hasznosíthatósággal szeretnénk volna szolgálni az atmosphericus paraméterek negatív CV hatásai ellen.

A WHO 2009-es „Az egészség védelme az éghajlatváltozás ellen” (Protecting Health from Climate Change) című külön kiadványában hívta fel a figyelmet az orvosi kutatások fontosságára a különböző atmosphericus paraméterek egészségügyi hatásainak vizsgálatára, annak érdekében, hogy új preventív stratégiák létrehozására legyen lehetőség, melyekkel hatékonyan lehet védekezni a globális klímaváltozás atmosphericus paramétereken keresztül való negatív egészségügyi hatásai ellen. A kiadvány figyelmeztet arra, hogy az egészségügyi szakembereknek kell élniük a

klímaváltozás negatív egészségügyi hatásai ellen való harcban. Eddig azonban semmilyen konkrét atmosphericus paraméterhatások elleni CV prevenciók stratégia nincs hivatalosan sem a nemzetközi, sem a hazai orvosi guidelineokban, ezért kutatásunkban célunk volt, hogy vizsgálati eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező szerepének figyelembe vételével, új CV prevenciók stratégiák létrehozására van lehetőség és szükség, mely segítségével a jövőben csökkenthetőek a globális klímaváltozás által okozott kedvezőtlen meteorológiai tényezők negatív CV hatásai.

Kutatásom alapjául szolgáló hipotesisek összefoglaló kérdései:

1. Az atmosphericus paraméterek emelik az acut cardiovascularis betegségek morbiditási számát?
2. Az atmosphericus paraméterek változása és complex interakciója nagyobb CV hatással rendelkezik, mint az atmosphericus paraméterek egyedi CV hatása?
3. Az atmosphericus paraméterek eltérő hatással rendelkeznek a különböző típusú acut CV kórképekre?
4. Az atmosphericus paramétereken belül a fronthatások légköri komplexitásuk okán a legösszetettebb CV hatással rendelkező paraméterek. Az egymás utáni napon következő frontok erősítik egymás CV hatását, adott front-mintázatok emelik az ACV kórképek incidenciáját?
5. Az atmosphericus paraméterek CV hatásai egy meghatározott időintervallumon („time lag”) belül alakulnak ki?
6. Különböző demographiai (nem, életkor) jellemzőkkel bíró egyénekre az atmosphericus paraméterek eltérő erősségű CV hatással rendelkeznek?
7. A major CV rizikótényezőkkel rendelkező egyének atmosphericus paraméterekre való vulnerabilitása eltérő mértékű?

8. Egyes haemostaticus és inflammatoricus faktorok, meghatározott atmosphericus kondíciók jelenléte esetén változó értéket mutatnak?
9. Az atmosphericus paraméterek eltérő CV hatással rendelkeznek különböző geographicus és társadalmi régiókban?
10. A specifikusan Magyarországra kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban nem alkalmazható?
11. Egyes atmosphericus paraméterek protektív CV hatással rendelkeznek?
12. Az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező hatásának bizonyítására vonatkozó eredményeink alapul szolgálhatnak CV prevenciók stratégiák fejlesztésére?

### 3. Módszerek

*„A régebben természetbölcseletnek nevezett Föld-rendszer tudományának egyik célja, hogy a teljes rendszer megértése érdekében igyekezzék a természettudományokat integrálni.” E. Jacobson*

Kutatásunkban a globális klímaváltozás hatására egyre extrémebb képet mutató különböző atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásának vizsgálatát, illetve major CV rizikótényezők és meghatározott haemostaticus és inflammatoricus faktorok atmosphericus érzékenységének vizsgálatát végeztük. Vizsgálatainkat Budapesten a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikáján, az Országos Vérellátó Szolgálatban (OVSZ), illetve egy nemzetközileg kiterjesztett vizsgálat és kollaboráció keretén belül a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegén folytattuk. Klinikai vizsgálatunk során az atmosphericus paraméterek hatásainak vizsgálata több aspektusban történt. Kutatásunk 6 fő részre osztható.

**A:** Atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett individuális és interakciós hatásainak vizsgálata.

**B:** Atmosphericus frontok ACV betegségekre tett hatásainak vizsgálata.

**C:** Atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopulációk identifikálása. Major CV rizikótényezők atmosphericus érzékenységének vizsgálata.

**D:** Haemostaticus és inflammatoricus faktorok atmosphericus érzékenységének vizsgálata ACV betegek körében és egészséges véradók csoportjában.

**E:** Atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásának vizsgálata Bordeaux régiójában. Atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásának összehasonlító vizsgálata Budapest és Bordeaux régióban.

**F:** Atmosphericus paraméter érzékenység kérdőíves vizsgálata Bordeaux régióban.

### 3.1. Geographicus régió, atmosphericus paraméterek és hospitalizált betegek adatai

#### 3.1.1. Vizsgálatba bevont hospitalizáltak és egészséges alanyok

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikáján, az OVSZ, illetve egy nemzetközileg kiterjesztett vizsgálat keretén belül a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegén folytattuk. Vizsgálatunkba ACV kórképpel hospitalizált betegek kerültek bevonásra a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikáján, 2009.01.01.-2013.12.31 közötti időintervallumban (n:6499) és a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegén (n:1357) 2012.01.01.-2013.12.31. közötti időintervallumban. Vizsgálatunkba bevonásra kerültek az Országos Vérellátó Szolgálatban a vizsgálati időszakokban (2009.01.01-2013.12.31) felvételre kerülő önkéntes véradók is (n:686)

Az ACV kórképek diagnózisainak meghatározásai a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (International Classification of Diseases-11) alapján történtek és kerültek regisztrálásra a klinikai adatbázisban: acut myocardialis infarctus (I21), pulmonalis embolia (I26), aorta aneurysma ruptura (I71.1/I71.3/I71.5/I71.8), aorta dissectio (I71.0), véna embolisatio és vénásthrombosis (I82), artériás embolia és thrombosis (I74).

Minden felvételre kerülő betegnek rögzítésre került a demographiai és major CV rizikótényező profilja, illetve a haemostaticus és inflammatoricus labor paraméter értékei. A betegektől a következő major CV adatokat, illetve haemostaticus és inflammatoricus labor paramétereket gyűjtöttük: hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, előző cardiovascularis betegség, életkor, nem és Haemoglobin (Hgb), Haematocrit (Htc), vörösvértest (vvt), fehérvérsejt (fvs), thrombocyta (thr), C-reaktív protein (CRP), Laktát-dehidrogenáz (LDH), International Normalized Ratio (INR), Low-density lipoprotein (LDL), Cholesterin (Chol) értékek. Kutatásunk adatbankja az adott napra vonatkozó atmosphericus paraméter adatokat, illetve az adott napon ACV betegségekkel hospitalizált betegek számát, illetve minden betegre vonatkozóan egy külön major CV

rizikótényő és laborparaméter profilt tartalmaz. Az egészséges véradó donorok laborparaméter profiljának (Hgb, fvs, thr) rögzítése külön adatbank létrehozásával történt.

A betegspecifikus adatok gyűjtése több módszerrel történt. A kórházi felvételre kerülés alkalmával személyes konzultáció keretén belül, a betegek klinikai kórlapjából történő adatgyűjtés révén, illetve a kórházi informatikai adatbázis (Medsolution IT program/Magyarország, DxCare-program/Franciaország) segítségével.

Kutatásunk megfelelt a Helsink Deklarációban foglaltaknak. A vizsgálati protokollunkat a Helsink deklaráció legutóbbi kiadásában foglalt irányelvekkel összhangban terveztük meg és a vizsgálatot a Helsink deklaráció legutóbbi kiadásának szellemében végeztük.

### 3.1.2. Geographicus régiók és atmosphericus paraméterek

Vizsgálatunk geographiai helyszínei Budapest és Bordeaux területén találhatóak.

Budapest Közép-Európában, a Kárpát-medence területén, Magyarországon található (földrajzi elhelyezkedésének koordinátái: 47° 29' 54" Észak és 19° 02' 27" Kelet). Budapestre a kontinentális éghajlat jellemző. Az időjárás változékony, az éves középhőmérséklet 9 és 11 °C között alakul. Budapesten a téli évszak hosszú és hideg, a nyári időszakot pedig meleg és száraz időjárás jellemzi [65]. Az évszakok között jelentős hőmérséklet-ingadozás tapasztalható, a havi átlaghőmérséklet 0,4 °C (január) és 21 °C (augusztus) között van [66].

Bordeaux Európa nyugati részén található, Franciaország Aquitaine régiójában, 62 km-re az Atlanti-óceántól (földrajzi elhelyezkedésének koordinátái: 44 ° 50 '16" Észak és 0 ° 34' 46 'Nyugat). A Bordeaux régióra jellemző óceáni éghajlatot egész évben magas páratartalom és alacsony éves termikus amplitúdó jellemzi. A telek enyhék, a nyári évszakot hűvösebb időjárás uralja. Az átlaghőmérséklet 6,5 °C (januárban) és 21,5 °C (július) között változik [67].

Az adott régióra vonatkozó atmosphericus paraméter adatok gyűjtése a klinikák ellátási területéhez legközelebb eső szinoptikus meteorológiai mérőállomás adatainak feldolgozásával történt. A mérőállomások használatát az Országos Meteorológia Szolgálat (OMSZ) és a Francia Meteorológiai Szolgálat biztosította. Vizsgálatainkat az

alábbi atmosphericus paraméterekkel végeztük: minimum és maximum hőmérséklet (Celsius-fok), minimum és maximum relatív páratartalom (%), minimum és maximum atmosphericus légnyomás (hPa), szélsébség (km/h), fronthatás (anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, occlusios fronthatás, stacionárius fronthatás). A vizsgálatunkban szereplő atmosphericus paraméterek meteorológiai jellemzését az 1. táblázat tartalmazza.

**Táblázat 1. Az atmosphericus paraméterek meteorológiai szempontú jellemzése.**

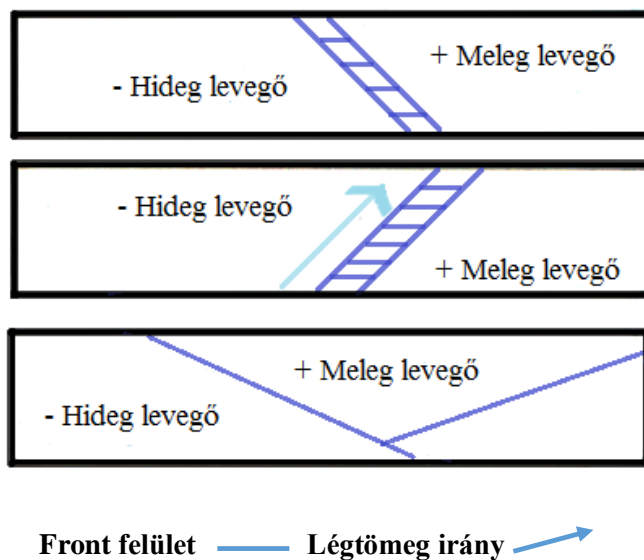
Atmosphericus paraméter	Definíció	Vizsgálatainkban alkalmazott atmosphericus paraméter értékek
Hőmérséklet	Termikus kölcsönhatáshoz tartozó empirikus intenzitás paraméter.	t (°C): napi átlaghőmérséklet tn (°C): napi minimum-hőmérséklet tx (°C): napi maximum-hőmérséklet
Légköri nyomás	Adott területre ható nyomás, melyet a levegő súlya okoz. Ez adott légoszlopban, az egymás feletti gázmolekulák súlyát jelenti. Mivel a tengerszint feletti magasság növekedésével a levegőmolekulák száma csökken, a magasság mértékével lineáris arányban csökken a légköri légnyomás. A tengerszinti légnyomás 1013,25 hPa.	p0 (hPa): tengerszintre átszámított légnyomás napi átlaga p0n (hPa): tengerszintre átszámított légnyomás napi minimuma p0x (hPa): tengerszintre átszámított légnyomás napi maximuma
Légköri páratartalom	A légkör relatív nedvessége jelöli azt a számot, amely megmutatja, hogy a levegő páratartalma hány százaléka az adott hőmérsékleten lehetséges maximális páratartalomnak, mely mértékegysége g/m <sup>3</sup> .	u (%): relatív páratartalom napi átlaga un (%): relatív páratartalom napi minimuma ux (%): relatív páratartalom napi maximuma
Szél	A szél a levegő mozgása. Egymás mellett fekvő, eltérő hőmérsékletük miatt, különböző légnyomású területek esetén keletkezik, mely során cirkuláció, azaz zárt légkörzés jön létre. A levegő mozgásának erősségét a 12 fokozatú Beaufort-szélérősség skálában lehet megadni melynek mértékegysége km/h.	fs (m/s): a szinoptikus szél napi átlaga fu (m/s): az uralkodó szélirányba eső szélsébségek átlaga fu d: uralkodó szélirány fx (m/s): napi szélsébség maximuma fx (Bft): napi szélmaximum Boufort-fokozatban



A hőmérsékletmérés módja a földfelszín felett két méterre mért levegő hőmérséklete. A minimum hőmérséklet érték megadása az alábbi időintervallumban történt: a vizsgálati napon 18 UTC (Coordinated Universal Time) és 06 UTC között. A maximum hőmérséklet érték megadása az alábbi időintervallumban történt: a vizsgálati napon 06 UTC és 18 UTC között. A napi középhőmérséklet a meghatározott időpontokban (6, 12, 18 és 24 órakor) mért hőmérsékleti adatok számtani középértéke. A légnyomás mérése során tengerszintre átszámított légnyomás rögzítése történt. A szélesség napi átlaga minden óra 40 perckor mért szélesség átlaga. Vizsgálatainkban a frontkódok az OMSZ-nál használatos front-kódolás alapján kerültek alkalmazásra, melyek az ún. Péczely-féle makroszinoptikus helyzetek kódolásával készültek. A frontok kódolása a 13 Péczely-kategória tipizálást alapul véve (Táblázat 2.) és 5 fronthatás-kódba való besorolással történt [anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, occlusios fronthatás, stacionarius fronthatás] (Ábra 1.). A tipizálás a tengerszintre átszámított légnyomási értékeket (abszolút topográfia 1000 hPa) foglalja magába, a 00 GMT- időpontban mért légnyomási adatokat veszi figyelembe, az időjárási helyzeteket 0-24 óráig tartó időintervallumban értelmezi, illetve a nyomásrendszerek elkülönítésénél a 1015 hPa értéket tekinti küszöbértéknek [68].

**Táblázat 2. A Péczy-féle makroszinoptikus helyzetek.**

Makroszinoptikus helyzetek	Makroszinoptikus helyzetek típusai
Meridionális irányítású helyzetek északias áramlással (MN csoport)	1. mCc: ciklon hátoldali áramlásrendszere
	2. AB: anticiklon a Brit-szigetek térségében
	3. CMc: mediterrán ciklon hátoldali áramlásrendszere
Meridionális irányítású helyzetek délies áramlással (MS csoport)	4. mCw: ciklon előoldali áramlásrendszere
	5. Ae: anticiklon Magyarországtól keletre
	6. CMw mediterrán ciklon előoldali áramlásrendszere
Zonális irányítású helyzetek nyugatias áramlással (ZW csoport)	7. zC: zonális ciklonális helyzet
	8. Aw: nyugatról benyúló anticiklon
	9. As: anticiklon Magyarországtól délre
Zonális irányítású helyzetek keleties áramlással (ZE csoport)	10. An: anticiklon Magyarországtól északra
	11. AF: anticiklon Fennoskandinávia térségében
Centrumhelyzetek	12. A: anticiklon a Kárpát-medence fölött
	13. C: cikloncentrum a Kárpát-medence fölött

**Ábra 1. A mérsékeltövi ciklonok területén elkülönülő időjárási szektorok.**

## 3.2. Vizsgálatok

### 3.2.1. "A" vizsgálat

"A" jelölésű vizsgálatunkban az atmosphericus paraméterek hatását vizsgáltuk az ACV betegségek incidenciájára vonatkozóan. A vizsgálati időszak 5 éves időintervallumban (2009-2013), ACV kórképpel hospitalizált (n:6499) betegekkel történt.

Vizsgálatunk napi lebontásban, az adott napra jellemző atmosphericus paraméter kondíciók és az adott napon felvételre kerülő betegek adatainak elemzésével zajlott. Vizsgálatunk 3 fázisra bontható. A különböző fázisok kiegészítik egymást. Az első fázisban az atmosphericus paraméterek individuális CV hatásainak identifikálását végeztük. Második fázisban az atmosphericus paraméterek complex interakciós CV hatásait vizsgáltuk. A harmadik fázisban cardiovascularisan protektív atmosphericus paramétereket indentifikáltunk. Vizsgálatunkban figyelembe vettük a time-lag effect hatást is.

### 3.2.2. "B" vizsgálat

"B" jelölésű vizsgálatunkban az atmosphericus frontok hatását vizsgáltuk az ACV betegségek incidenciájára vonatkozóan. A vizsgálati időszak 5 éves időintervallumban (2009-2013), ACV kórképpel felvételre került (n:6499) betegekkel történt. Vizsgálatunk napi lebontásban, az adott napra jellemző atmosphericus front kondíciók és az adott napon felvételre kerülő betegek adatainak elemzésével zajlott. Mivel a frontok több atmosphericus paraméter együttes hatásával rendelkeznek, mely hatások időben eltérően jelentkeznek, ezért vizsgálatunk a time-lag effect figyelembe vételével történt. Vizsgálatunk 3 fázisra bontható. Az első fázisban a fronttípustól-függetlenül bekövetkező CV fronthatásokat vizsgáltuk. Második fázisban a különböző fronttípusok CV hatásit elemeztük. A harmadik fázisban cardiovascularisan protektív front paramétereket indentifikáltunk Budapest vizsgálati területén.

### 3.2.3. “C” vizsgálat

A vizsgált hospitalizált populáció heterogenitása alapjául szolgált egy sub-analízis elvégzésének, annak feltárására, hogy mely major CV rizikótényezővel rendelkező alcsoport rendelkezik a legkifejezettebb vulnerabilitással az atmosphericus paraméterek CV hatásaival szemben.

Vizsgálatunkban major CV rizikótényezők és demographicus jellemzők (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, előző CV betegség, életkor, nem) atmosphericus érzékenységének vizsgálatát végeztük. A vizsgálati időszak 3 éves időintervallumban (2011-2013), ACV kórképpel felvételre került betegek major CV rizikótényező és demographicus profiljával (n:3287) történt.

### 3.2.4. “D” vizsgálat

“D” jelölésű vizsgálatunkban meghatározott haemostaticus és inflammatoricus faktorok (Hgb, Htc, vvt, fvs, thr, CRP, LDH, INR, LDL, Chol) atmosphericus érzékenységének vizsgálatát végeztük az OVSZ és a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinika intézményeiben. A vizsgálati időszak 3 éves időintervallumban (2011-2013) ACV kórképpel hospitalizált betegek (n:3287) és egészséges véradók kontrollcsoportjában (n:686) történt. A laborvizsgálatok ugyanazon a napon történtek az ACV kórképpel felvételre került betegek és önkéntes véradók körében. Az ACV betegek laborértékei a hospitalizálást követően készült első laborvizsgálati eredmények.

### 3.2.5. "E" vizsgálat

"E" jelölésű vizsgálatunkban Bordeaux régióra jellemző atmosphericus paraméterek, ACV betegségekre tett hatásainak vizsgálatát végeztük. A vizsgálati időszak 2 éves időintervallumban (2012-2013), ACV kórképpel hospitalizált (n:1357) betegekkel történt. Vizsgálatunk napi lebontásban, az adott napra jellemző atmosphericus paraméter kondíciók és az adott napon felvételre kerülő betegek adatainak elemzésével zajlott. A vizsgálat lehetővé tette Budapest és Bordeaux régiókra jellemző atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásainak összehasonlító vizsgálatának elvégzését is.

### 3.2.6. "F" vizsgálat

"F" jelölésű vizsgálatunkban atmosphericus paraméter érzékenység kérdőíves vizsgálatát végeztük Bordeaux régióban. A vizsgálatához a Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt 50 kérdésből álló módszerét alkalmaztunk. A papír alapú kérdőív a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegén 2013.08.01.-2013.12.30. idő intervallumban, ACV kórképpel hospitalizált betegek körében került kitöltésre (n:482). Vizsgálatunk során a specifikusan Magyarországra kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban való alkalmazhatóságának megállapítását végeztük. A kérdőív a mellékletben került feltüntetésre. A vizsgálatra használt kérdőív egy standardizált, strukturált és zárt (adott válaszkategóriák meglétével) kérdéseket tartalmazó kérdőív. A sympathicus idegrendszeri jellemzőre vonatkozó válaszok 1 pontot, a parasympathicus idegrendszeri jellemzőre utaló válaszok 2 pontot, egyik típusra sem vonatkozó válaszok pedig 0 pontot kaptak az értékelés során. Az egyesek számának összegét el kell osztani a kettesek számának összegével és a kapott hányados értékéhez, a kérdőívhez tartozó magyarázó táblázatból leolvasható a biometeorológiai érzékenység típusa (Táblázat 3.).

**Táblázat 3. Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt magyarázó táblázata.**

Erősen hidegfront-érzékeny	0,00-0,43
Közepesen hidegfront-érzékeny	0,44-0,68
Gyengén hidegfront-érzékeny	0,69-0,88
Nem érzékeny vagy vegyes érzékenységgű	0,89-1,08
Gyengén melegfront-érzékeny	1,09-1,28
Közepesen melegfront-érzékeny	1,29-1,88
Erősen melegfront-érzékeny	1,89-49,00

A vizsgálatba való részvétel kritériuma a tájékozott beleegyezés volt, ennek hiánya a kutatásból való kizárást vonta maga után. A kérdőív kitöltése anonim módon történt, illetve a betegek tájékoztatást kaptak arra vonatkozóan, hogy a kitöltött kérdőív tudományos munkában való felhasználása és közlése során az egyének utólagos azonosítása nem történik meg. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt, a betegeknek jogában állt, indoklás nélkül megtagadni a kérdőív kitöltését. Ellenszolgáltatásra a vizsgálatban való részvételért senki nem volt jogosult.

### 3.3. Statisztikai elemzés

Vizsgálati adataink elemzését az R statisztika programcsomag 3.4.3 verziójával (R Core Team, Vienna), továbbá a tscout és az mgcv csomag használatával végeztük.

Az atmosphericus paraméterek, valamint a frontok ACV betegségekre tett individuális és interakciós hatásainak vizsgálatát általános esetben is és a vulnerabilitást mutató subpopulációk identifikálására is idősoros Poisson általánosított lineáris modellt alkalmaztunk (Poisson time-series Generalized Linear Model: Poisson tsGLM), továbbá Poisson általánosított additív modelleket (Generalized Additive Model: GAM) használtunk. A megfigyelt esetszámokat és az atmosphericus paraméterértékeket egymással összefüggő valószínűségi változók realizációiként lehet kezelni, melyeket egy időbeli sztochasztikus folyamat határoz meg. Az időben egymást követő megfigyelések nem tekinthetők egymástól független elemeknek a modell szerinti eloszlásból, ezért ez mindkét regressziós modellben – különböző módon – figyelembe vételre került. A

haemostaticus és inflammatoricus faktorok atmosphericus érzékenységének vizsgálatára szintén általánosított additív regressziós modelleket építettünk, a megfelelő eloszláscsaláddal reprezentálva a kimeneti változókat.

Minden vizsgálatban Poisson eloszlással került modellezésre a megfigyelt acut CV betegszámok összessége. Egy ilyen eloszlású valószínűségi változó esetében azt feltételezzük, hogy pozitív egész számok a megfigyelt értékek, amelyek egy rögzített (idő) intervallumra vonatkoznak, mint amilyenek például jelen vizsgálat esetében a napi betegszámok. Legyen  $X$  egy Poisson eloszlású valószínűségi változó, melynek súlyfüggvénye:

$$P(X = k) = \frac{1}{k!} \lambda^k e^{-\lambda},$$

ahol  $k$  egy pozitív egész szám,  $\lambda > 0$  a ráta, az eloszlás paramétere.  $X$  várhatóértéke és varianciája is  $\lambda$ , tehát a paraméteren keresztül össze van kapcsolva ez a két mennyiség, kifejezve azt, hogy minél magasabb esetszám várható egy napon (minél magasabb a ráta), annál nagyobb a megfigyelt esetszámok ingadozása is.

Ténylegesen nem várható, hogy egy rögzített ráta paraméter szerint alakuljanak a megfigyelt esetszámok, mely azt jelentené, hogy az év minden napján, minden külső körülménytől függetlenül állandó lenne az átlagos napi betegszám. Az alábbi modellek éppen e ráta alakulását írják le a bevont magyarázó tényezők és az idő függvényében.

### **Poisson time-series Generalized Linear Model**

Az A és C vizsgálatban is alkalmazásra került a Poisson függő változóval bíró általánosított lineáris modell autoregresszív taggal kiegészített változata. Az általánosított lineáris modelleknél a függő változó (feltételes) várható értékének valamilyen transzformáltját modellezzük a magyarázó változók lineáris kombinációjaként:

$$g(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_r X_r,$$

ahol  $E(Y)$  a tömör jelölése  $E(Y|X_1, \dots, X_r)$ -nek, ami a függő változó feltételes várhatóértéke. Mivel jelen esetben a függő változó Poisson eloszlású, ezért tudjuk, hogy  $E(Y) = \lambda$ . A  $g$  az úgynevezett link függvény, amely esetünkben a természetes alapú logaritmus.  $X_1, \dots, X_r$  az  $r$ -darab magyarázó változó, az atmosphericus paraméterek és

egyéb bevont tényezők, illetve a béták pedig a regressziós együtthatókat jelöli. Az együtthatók becslése a maximum likelihood becslést megvalósító algoritmusokkal végezhető.

Ez a modell a függő változó transzformáltjában, tehát az esetszámok logaritmusában additív, mert a  $\beta X$  tagok összege szerepel a jobb oldalon. Ha közvetlenül az esetszámokat nézzük, akkor már multiplikatív, tekintettel arra, hogy a fenti egyenlet mindkét oldalát exponenciálva:

$$E(Y) = \lambda = e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_r X_r)} = e^{\beta_0} e^{\beta_1 X_1} \dots e^{\beta_r X_r}.$$

Az eredmények közlésénél minden esetben feltüntetésre került, hogy az esetszám logaritmusára vonatkozó  $\beta$ , vagy az esetszáma vonatkozó  $e^\beta$  paramétereket közöljük. Előbbi megmutatja, hogy valamely  $X$  magyarázó változó egységnyi növekedése mellett mennyi adódik hozzá az esetszám logaritmusához, utóbbi pedig azt, hogy  $X$  egységnyi növekedése hányszorosára növeli az esetszámot. Az  $e^\beta$  értékek a magyarázó változók különböző értékei melletti ráták hányadosaként, azaz relatív rizikóként (RR) is értelmezhetőek. Legyen  $x$  egy konkrét értéke  $X_1$ -nek. A regressziós egyenlet ebben az esetben:

$$E(Y|X_1 = x, \dots, X_r) = \lambda|X_1 = x, \dots, X_r = e^{\beta_0} e^{\beta_1 x} \dots e^{\beta_r X_r}.$$

Amennyiben minden más változatlanága mellett  $X_1$  egyel nagyobb értéket vesz fel:

$$E(Y|X_1 = x + 1, \dots, X_r) = \lambda|X_1 = x + 1, \dots, X_r = e^{\beta_0} e^{\beta_1(x+1)} \dots e^{\beta_r X_r}.$$

Elosztva egymással a két egyenlet:

$$\frac{\lambda|X_1 = x + 1, \dots, X_r}{\lambda|X_1 = x, \dots, X_r} = \frac{e^{\beta_0} e^{\beta_1(x+1)} \dots e^{\beta_r X_r}}{e^{\beta_0} e^{\beta_1 x} \dots e^{\beta_r X_r}} = \frac{e^{\beta_1(x+1)}}{e^{\beta_1 x}} = e^{\beta_1}.$$

Ez azt jelenti, hogy a két  $X_1$  érték mellett megfigyelt ráta hányadosát  $e^{\beta_1}$  fejezi ki, tehát  $e^{\beta_1}$  az  $X_1$  magyarázó változóhoz tartozó relatív rizikó. Ebben implicit módon benne van, hogy a populáció, amelyből a betegek számát megfigyeljük, nem változik lényegesen időben. Az esetszámok eltérését a figyelembe vett háttértényezők és a véletlen okozzák.

A további modellek leírásához egyszerűsítésre került a jelölést vektoros formában:

$$\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_r X_r = \beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X},$$



ahol  $\boldsymbol{\beta}^T = (\beta_1, \dots, \beta_r)$ ,  $\mathbf{X}^T = (X_1, \dots, X_r)$ .

Az idősoros Poisson regressziós modell annyiban tér el a fentiekben említettektől, hogy figyelembe veszi a napi esetszámok időbeli összefüggését úgy, hogy szerepelnek benne befolyásoló tényezőként az adott napot megelőző meghatározott napok becsült rátái és ténylegesen megfigyelt esetszámai.

Jelölje a  $t$ . napi esetszámot  $Y_t$ , az adott naphoz tartozó rátát  $\lambda_t$ , a magyarázó változók értékeit a  $t$ . napon  $\mathbf{X}_t$ . A modell így:

$$\log(Y_t) = \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k \log(Y_{t-i_k}) + \sum_{l=1}^q \alpha_l \log(\lambda_{t-j_l}) + \boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{X}_t,$$

ahol  $\beta_0$ ,  $\beta_k$ -k,  $\alpha_l$ -k, és  $\boldsymbol{\gamma}$  a regressziós együtthatók. Összesen  $p$ -darab korábbi nap esetszámait, valamint  $q$ -darab korábbi nap várható esetszámait (rátáit) vesszük figyelembe, ezek azonban nem kell, hogy egymást követő napok legyenek, amit  $i_k$  és  $j_l$  indexek jelölnek.

A korábbi esetszámokon ( $Y_{t-i_k}$ ) és várható esetszámokon ( $\lambda_{t-j_l}$ ) keresztül modellezhetőek a hosszú távú trendek és a szezonális. Ezekkel lényegében egy szezonális autoregresszív mozgóátlag (SARMA) modell került beépítésre a Poisson-GLM-be. A modell részleteiről és a paraméterbecslési eljárásokról lásd [69].

### Generalized Additive Model

Az A-F vizsgálatok esetében általánosított additív regressziós modellek kerültek alkalmazásra, esetlegesen kiegészítve az idősoros Poisson-GLM-eket. A GAM az általánosított lineáris modell (GLM) olyan általánosítása, amelynél az eredeti magyarázó változók valamely egyszerű függvényeit szerepeltetjük a modellben magyarázó változókként. Ezek jellemzően alacsonyabb rendű polinom spline függvények, például  $X$  magyarázó változó helyett annak első három hatványát ( $X$ ,  $X^2$  és  $X^3$ ) használjuk a modellben. A GAM modell általánosan:

$$g(E(Y|X_1, \dots, X_r)) = \beta_0 + h_1(X_1) + \dots + h_r(X_r),$$

ahol  $E(Y|X_1, \dots, X_r)$  továbbra is függő változó feltételes várhatóértékét jelöli,  $g$  a link függvény,  $h(X)$ -ek a magyarázó változók tetszőleges függvényei. GLM-ek estében

$h(X) = \beta X$ . Az esetszámokra vonatkozó Poisson GAM-nél  $Y$  feltételesen Poisson eloszlást követ,  $g$  függvény a természetes alapú logaritmus,  $h(X)$ -ek pedig köbös spline függvények.

A köbös spline függvények olyan szakaszonkénti harmadfokú polinomok, amelyeknél a magyarázó változó értelmezési tartományát felosztjuk több intervallumra, majd minden intervallumra külön-külön illesztünk egy köbös polinomot úgy, hogy az intervallumok találkozásánál a két függvény-darab csatlakozása kellően „sima” legyen, amit biztosít, ha a második deriváltig bezárólag a deriváltjaik megegyeznek. Legyen  $X$  egy magyarázó változó, melynek értelmezési tartományát  $K$  darab osztóponttal  $K + 1$  intervallumra bontunk. Ekkor a GAM modellben  $h(X)$   $K + 4$  úgynevezett bázisfüggvénnyel megadható:

$$h(X) = \sum_{m=1}^M \beta_m b_m(X),$$

ahol  $M = K + 4$ ,  $b_m(X)$  az  $m$ . bázisfüggvény,  $\beta_m$  a bázisfüggvény együtthatója. A bázisfüggvények:

$b_1(X) = 1$ ,  $b_2(X) = X$ ,  $b_3(X) = X^2$ ,  $b_4(X) = X^3$ , valamint  $b_{4+k}(X, \xi_k) = (X - \xi_k)_+^3$ ,  $k = 1, \dots, K$ . A  $(X - \xi_k)_+^3$  a pozitív részt jelenti:

$$(X - \xi_k)_+^3 = \begin{cases} (X - \xi_k)^3 & \text{ha } X > \xi_k \\ 0 & \text{ha } X \leq \xi_k \end{cases}.$$

Az ilyen spline függvényekre épülő modelleknél minden magyarázó változóra meg kell határozni az optimális számú osztópontot ( $K$ -t) és azok helyét az adott magyarázó változó értelmezési tartományán, amihez általánosított keresztvalidálási eljárások alkalmazhatóak [70]. A szükséges osztópontok számának és a bázisfüggvények együtthatóinak függvényében becsülhető egy úgynevezett szabadságfok minden spline-hoz. A szabadságfok fejezi ki, hogy mennyire tér el az illesztett spline a legegyszerűbb konstans függvénytől. Ha egy magyarázó változóhoz nagy szabadságfok tartozik, akkor az kiemelkedően nem lineáris módon hat a függő változóra. Az is látszik, hogy kevés magyarázó változó mellett is rendkívül sok bázisfüggvény együtthatóját szükséges megbecsülni, mely könnyen túlillesztéshez vezethet. Egy modell túlillesztése azt fejezi ki, hogy az adott mintára nagyon pontosan meg lehet vele becsülni a függő változó értékét

a magyarázó változók segítségével, azonban egy másik mintára várhatóan sokkal rosszabbul teljesítene ugyanez a modell. A túlillesztés kiküszöbölésére a paraméterbecslési eljárás során preferálandók azon modellek, melyek jól teljesítenek kevés paraméter mellett is. Mivel esetünkben sok magyarázó változó szerepel a modellekben, ezért különösen figyelmet fordítottunk arra, hogy elkerüljük a túlillesztést. Ezt a használt `mgcv` R-csomag számos ehhez alkalmazható segédfunkciója biztosította. Az esetszámokra vonatkozó Poisson GAM-nél továbbra is értelmezhetőek a paraméterek a relatív rizikó logaritmusként. Ez akkor kapható meg közvetlenül a modellből, ha  $h(X) = X$ . Ha  $h(X)$  egy spline, ahogy a fentiekben bemutatásra került, akkor egy magyarázó változóhoz nem rendelhető egy darab regressziós együttható. Ebben az esetben első sorban az összefüggést vizuálisan bemutató ábrára lehet hagyatkozni, másodsorban a nem lineáris függvény egyes lineáris szakaszaihoz tartozó meredekségek megbecslésére van lehetőség, mert ezek értelmezhetőek a klasszikus regressziós együtthatóknak megfelelően.

A Poisson GAM formulájában nem jelenik meg közvetlenül az esetszámok időbeli összefüggése oly módon, ahogyan az idősoros Poisson GLM-ben megjelenik. Ebben a modellben az időbeli trend és szezonális változók közvetlenül beépíthetők az idő spline függvényének magyarázó változóként való hozzáadásával. Más vizsgálatok azt mutatták, hogy elég a feltételezett szezonális periódusainak számával és a trendek számával megegyező osztópontot használni az idő spline-jában. Jelen kutatás esetében az évenkénti 5 osztópont bizonyult megfelelőnek, mellyel a négy évszaknak megfelelő szezonális és egy éves trendet modelleztünk.

A haemostaticus és inflammatoricus faktorok vizsgálatánál is GAM modellt alkalmaztunk, melyben a függő változó feltételesen normális eloszlást követ, a link függvény pedig az identitás. A Poisson esethez képest, itt tehát nincs összekapcsolva a változó várhatóértéke és varianciája, azok külön-külön becsülhetőek. A regressziót továbbra is a feltételes várhatóértékre vonatkoztatjuk, egyszerű additív módon.

Minden statisztika próbánál a szignifikancia-szint  $p < 0,05$ -nél került megállapításra

## 4. Eredmények

„Nézz mélyen a természetbe és mindent jobban fogsz érteni.” Einstein

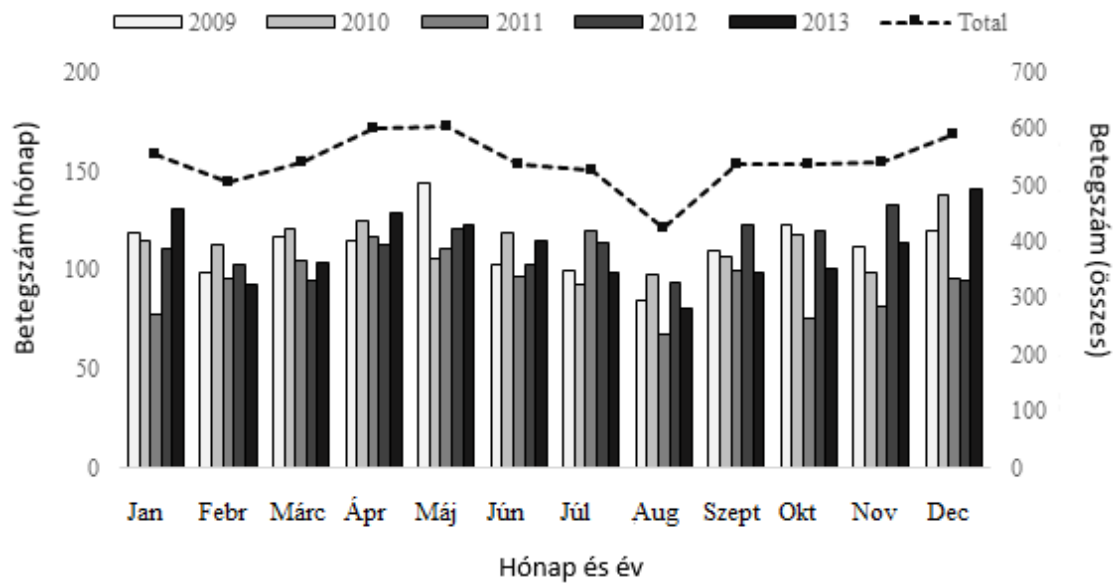
### 4.1. „A” vizsgálat

„A” vizsgálatunkban az atmosphericus paraméterek [hőmérséklet (°C), relatív páratartalom (%), atmosphericus légnyomás (hPa), szélesebesség (km/h)] (Táblázat 4.) hatását elemeztük 5 éves időintervallumban (2009-2013), ACV kórképpel hospitalizált betegek (n:6499) körében.

**Táblázat 4. Az atmosphericus paraméterek descriptív statisztikai jellemzői (2009-2013).**

<i>Változó</i>	<i>Átlag</i>	<i>Szórás</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
ACV betegség esetszám	3,47	2,6	0	15
Középhőmérséklet	12,83	8,8	-10,70	31,40
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	12,81	8,8	-10,70	31,40
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	12,77	8,6	-8,02	30,18
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	12,75	8,6	-7,83	30,04
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	12,73	8,6	-7,83	30,04
Napi hőmérséklet változás	8,72	3,6	1,3	18
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	8,71	3,6	1,30	18,00
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	8,71	2,9	2,25	16,35
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	8,71	2,8	2,27	15,90
Légköri nyomás	8,73	2,8	3,37	15,90
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	1016,87	8,0	989,80	1043,70
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	1016,87	8,0	989,80	1043,70
Maximum szélesebesség	1016,89	6,6	995,87	1038,72
Maximum szélesebesség, 1 Nap Lag	37,72	17,4	11,52	128,16
Maximum szélesebesség, 2-7 Nap Lag	37,68	17,3	11,52	128,16
Páratartalom	37,69	10,6	15,18	68,82

A klinikai felvételre került ACV betegségek aggregálását végeztük, havi lebontásban, 2009-2013-ig tartó időintervallumban. Az acut hospitalizáció eloszlását kifejezett szezonális jellemezte, késő tavaszra és télre jellemző ACV esetszám emelkedéssel. A legalacsonyabb morbiditási arányszám augusztus hónapra volt tehető (Ábra 2.).



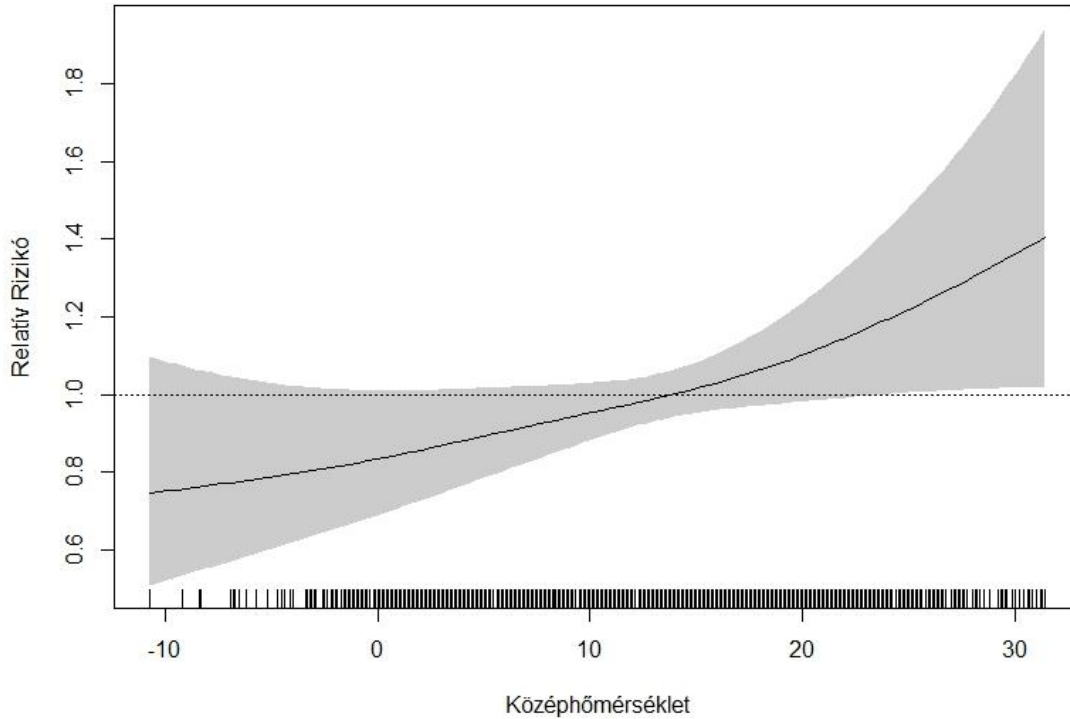
**Ábra 2. Az esetszám és az aggregált esetszám havi lebontásban történő alakulása.**

Vizsgálatunk első fázisában az atmosfericus paraméterek individuális hatását elemeztük. A vizsgált atmosfericus paraméterek között a hőmérséklet, a légnyomás, a páratartalom és a szélesség meghatározott légköri kondíciói emelték az ACV betegségek morbiditási számát (Táblázat 5.)

**Táblázat 5. Atmosphericus paraméterek és légköri kondíciók szignifikancia értékei.**

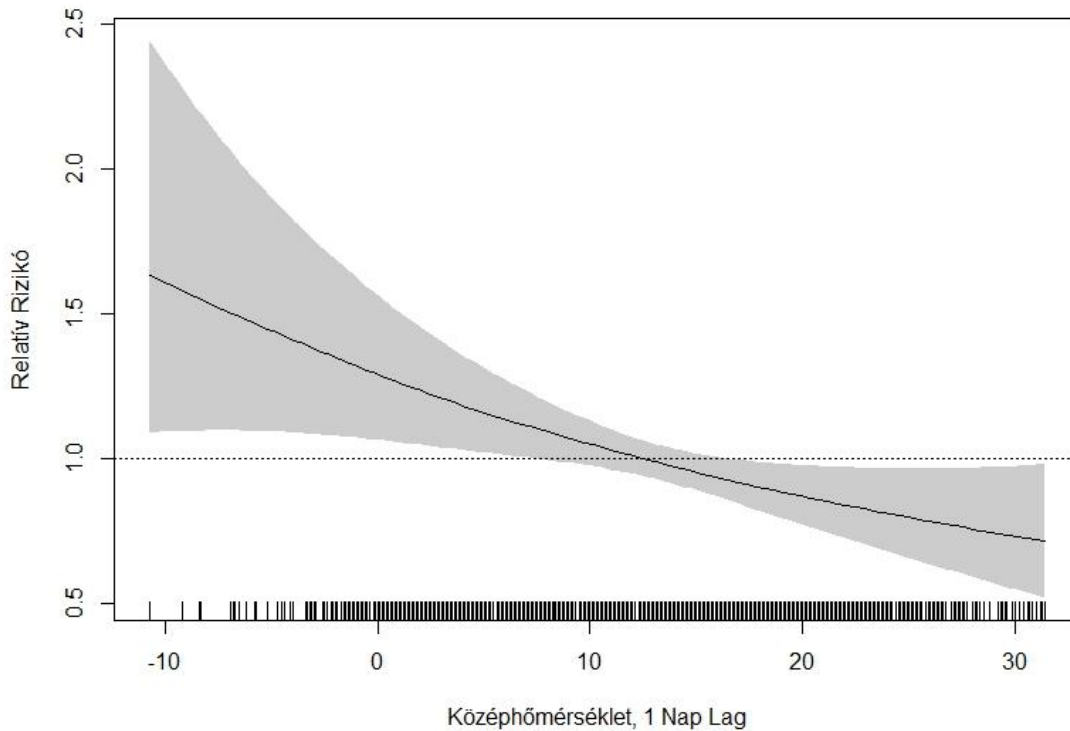
<i>Változó</i>	<i>Khí-négyzet</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	5,324	<b>0,011</b>
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	7,512	<b>0,001</b>
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	3,234	0,066
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0	0,700
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	0	0,530
Napi hőmérséklet változás	25,729	<b>0,000</b>
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,531	0,219
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0	0,511
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,786	0,176
Légköri nyomás	0	0,626
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	0	0,707
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	8,246	<b>0,002</b>
Maximum szélesebesség	3,744	0,093
Maximum szélesebesség, 1 Nap Lag	7,645	<b>0,027</b>
Maximum szélesebesség, 2-7 Nap Lag	0,998	0,157
Páratartalom	4,722	<b>0,039</b>
Középhőmérséklet és Napi hőmérséklet változás interakció	4,754	<b>0,047</b>
Középhőmérséklet és Napi hőmérséklet változás interakció, 1 Nap Lag	0	0,383
Középhőmérséklet és Napi hőmérséklet változás interakció, 2-7 Nap Lag	4,403	0,087

A napi középhőmérséklet 1 °C fokként való emelkedése 1,2%-al emelte a relatív rizikó (RR) értékét. Ez az RR érték emelkedés 5 °C - 15 °C közötti hőmérséklet tartományban volt megfigyelhető. A 3. ábra alapján elmondható, hogy a napi középhőmérséklet változás negatív CV hatása kifejezettebb extrém meleg kondíció esetén. Magasabb hőmérséklet tartományban való hőmérsékletemelkedés nagyobb mértékben emelte az esetszámot, mint alacsonyabb hőmérsékletre való hőmérsékletemelkedés. A hőmérséklet CV hatása kifejezettebb volt szélsőségesen magas hőmérséklet esetén.



**Ábra 3. Az átlaghőmérséklet hatása az RR értékre.**

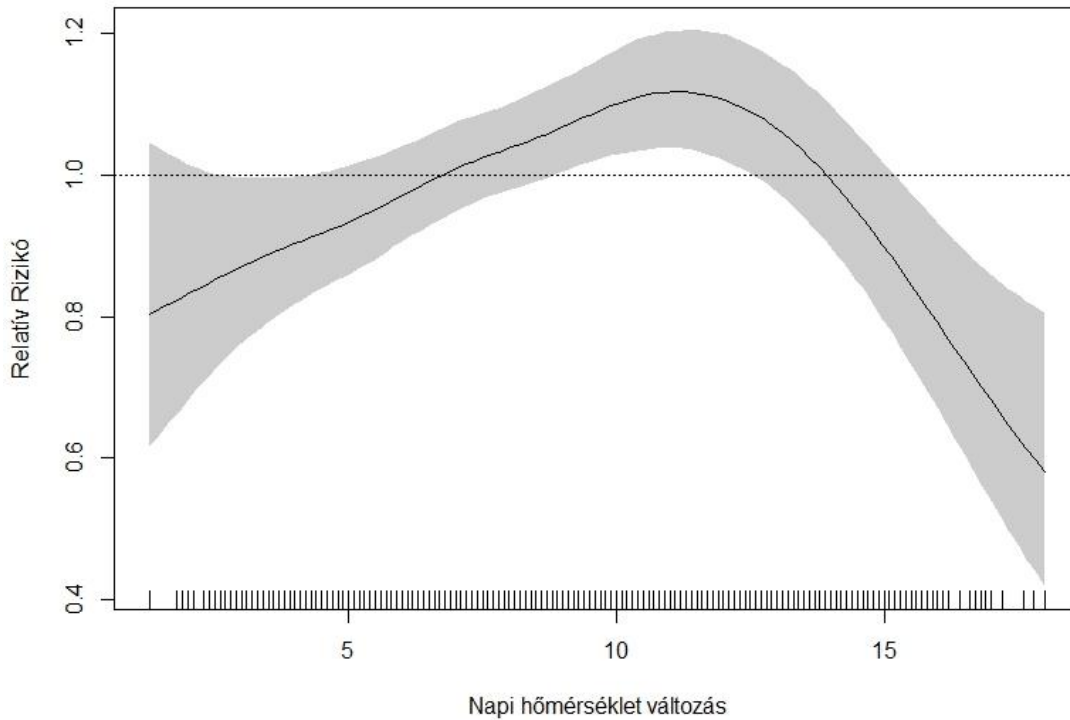
A napi középhőmérséklet változása és CV hatásainak kialakulása között, egy meghatározott idő intervallum („time lag”) detektálása során, abban az esetben, ha a lag effect 1 nap, a középhőmérséklet emelkedése, -2.15%-os RR érték változást eredményezett. Magasabb előző napi hőmérséklet kondíció esetén, kevésbé csökkent az adott napi hőmérséklet emelkedés hatására emelkedő RR. Megelőző napi alacsonyabb hőmérsékleti kondíció esetén azonban erőteljesebben nőtt az adott napi RR érték (Ábra 4.)



**Ábra 4. Az átlaghőmérséklet hatása az RR értékre (1 nap lag effectel).**

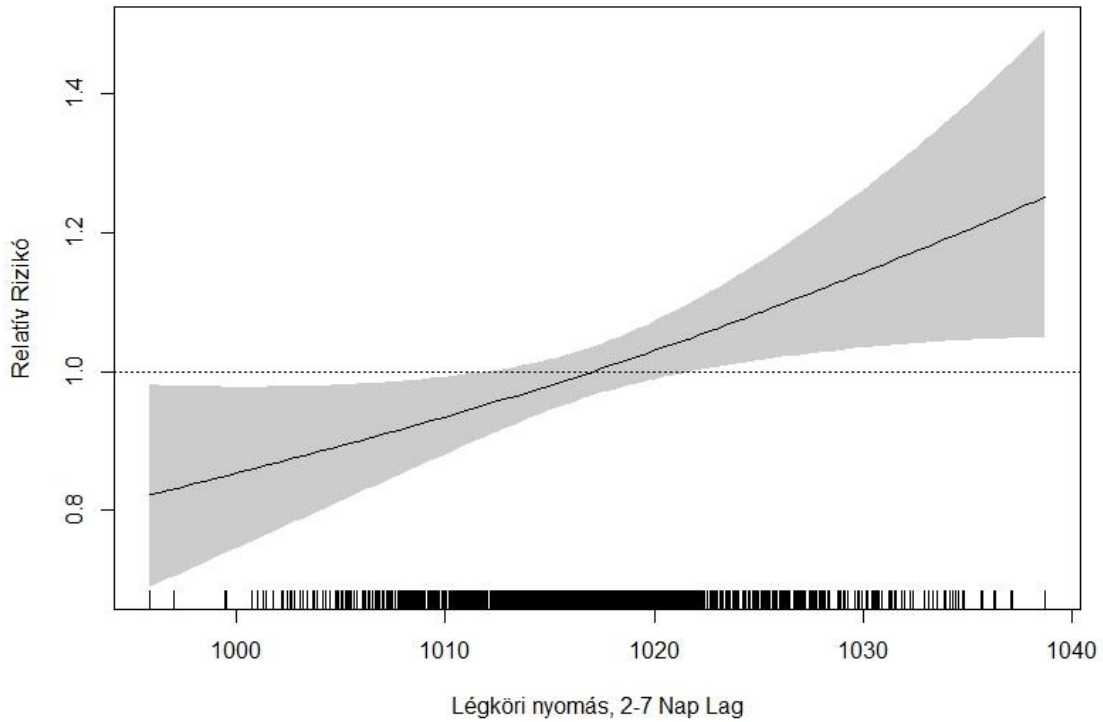
A napi hőmérséklet ingadozás vonatkozásában U-alakú kapcsolat áll fenn a relatív rizikóra vonatkozóan.  $10^{\circ}\text{C}$  alatti hőmérséklet esetén  $1^{\circ}\text{C}$ -os napi hőmérséklet ingadozás, 3%-al emelte az RR értéket. Magasabb ( $10^{\circ}\text{C}$ >) hőmérsékleti értékkel rendelkező nap esetén a napi ingadozás azonban csökkentette az RR értéket. Elmondható, hogy alacsonyabb hőmérsékleti tartományú napon történő hőmérsékletingadozás rendelkezett nagyobb CV rizikótényezővel (Ábra 5.).





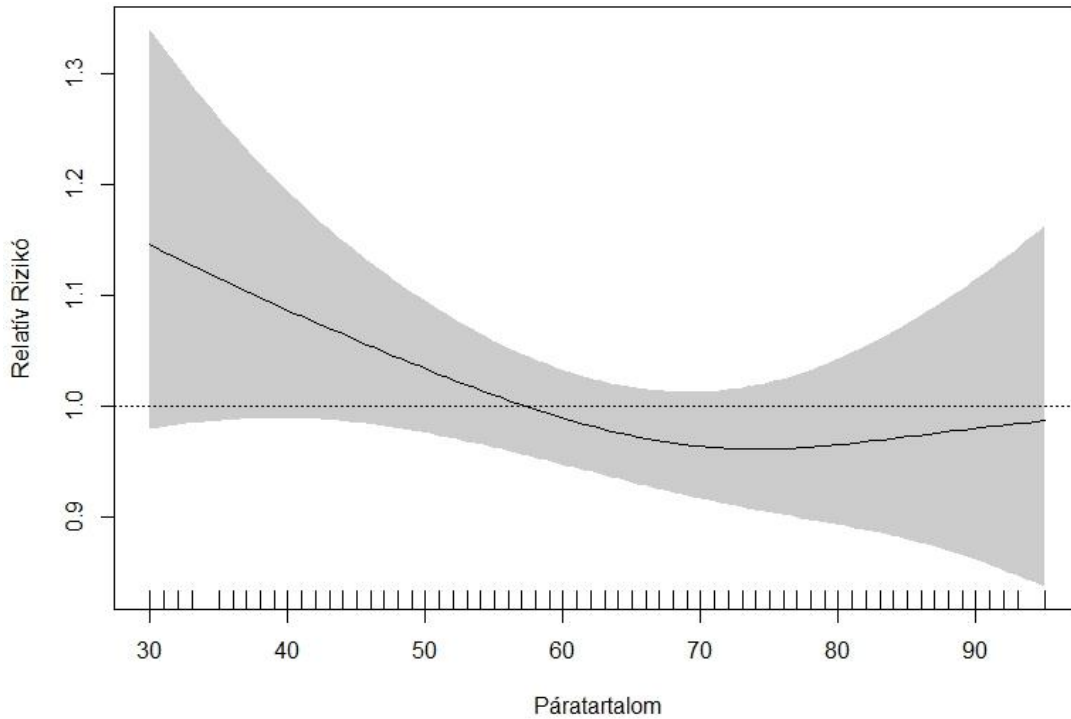
**Ábra 5. A napi hőmérsékletkülönbség hatása az RR értékre.**

Magas légköri nyomás esetén ( $1015 \text{ hPa} <$ ) nőtt az ACV betegségek kialakulásának relatív rizikója. A napi légköri nyomás változása és CV hatásainak kialakulása között a hőmérséklethez hasonlóan szintén meghatározott „time lag” volt detektálható. 2-7 napos lag effect esetén emelkedett az RR érték. Minél magasabb volt a légköri nyomás értéke, annál magasabb volt a CV esetszám. A relatív rizikó alacsonyabb légköri nyomáson ( $<1015 \text{ hPa}$ ) csökkenő értéket mutatott. 1 hPa értékű légköri nyomásváltozás 1%-al emelte az RR értékét. A 6. ábra szemléletesen mutatja, hogy az ACV betegségek kialakulásának kockázatnövekedése magasabb nyomáson nagyobb volt, mint alacsonyabb nyomás értéken.



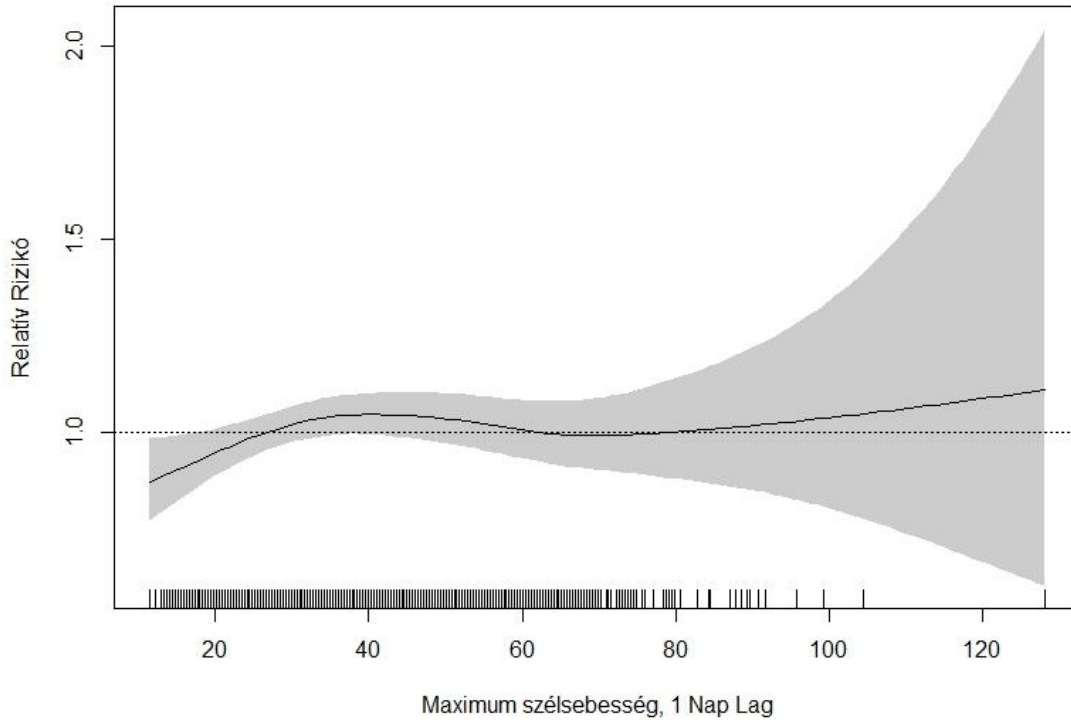
**Ábra 6. Az atmosphericus nyomás (2-7 nap lag effect) hatása az RR értékre.**

A légköri páratartalom vizsgálata során a relatív rizikótényező magasabb volt alacsonyabb páratartalom esetén, azonban 75%-os páratartalom felett az RR érték már szintén emelkedést mutat. Az 1% -os páratartalom változás átlagosan -0,25% -os változást jelentett az RR érték alakulásában (Ábra 7.).



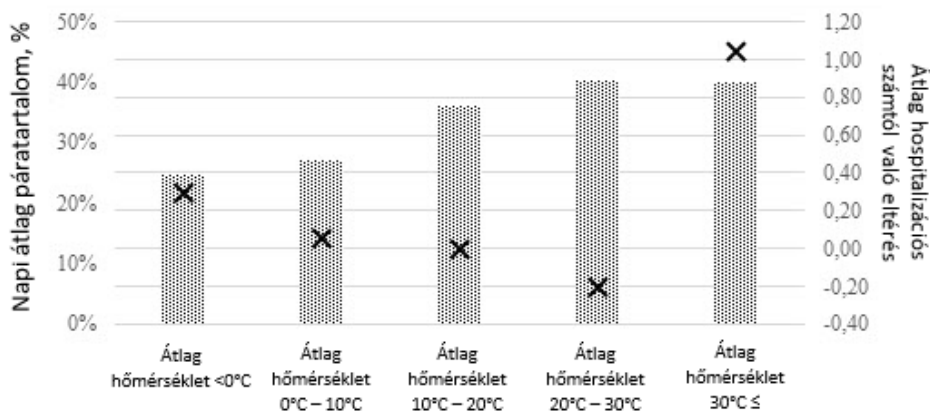
**Ábra 7. Az átlag páratartalom hatása az RR értékre.**

Extrém erősségű szélsebesség esetén szintén emelkedést mutatott az ACV betegséggel hospitalizált betegek száma. 90 km / h-ás értékű szélsebesség érték felett, az 1 km / h-ás szélsebesség változás 1% -al növelte az RR értéket (Ábra 8.).



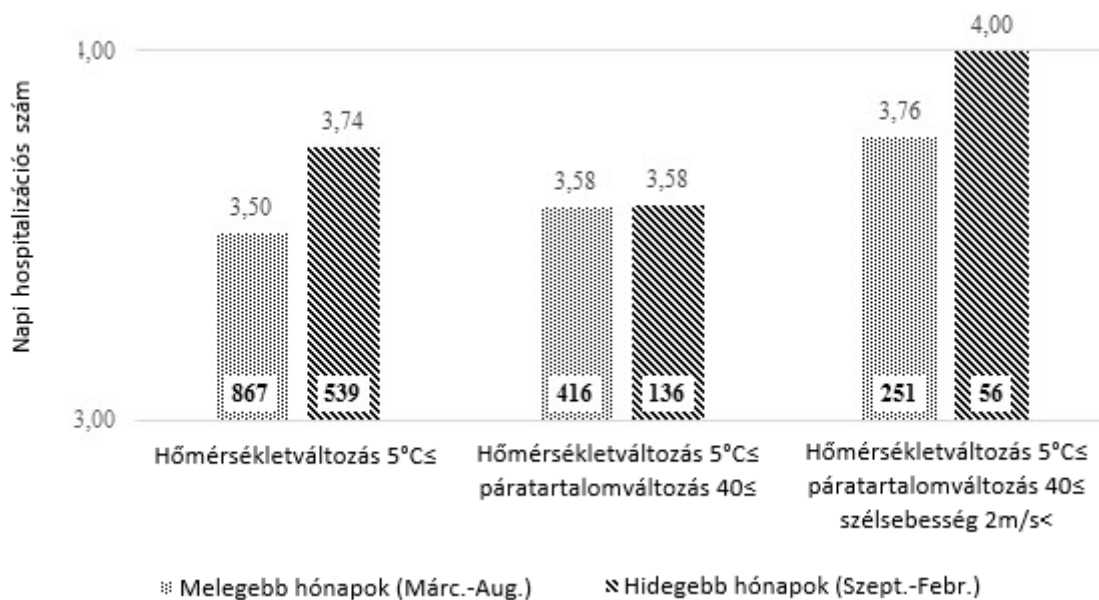
**Ábra 8. A maximum szélesség hatása az RR értékre.**

Az atmospheric paraméterek individuális hatásán túlmenően vizsgáltuk az atmospheric paraméterek complex-interakciós hatásait is. Az atmospheric paraméterek complex-interakciós hatásainak explorálásához, első lépésben az átlaghőmérséklet és a páratartalom napi középértékének interakcióját vizsgáltuk a napi ACV hospitalizációs szám alapján (Ábra 9.).



**Ábra 9. Átlag hospitalizációs szám és páratartalom az atmospheric hőmérséklet kategóriák tükrében.**

Negatív asszociációt találtunk a hőmérséklet és a hospitalizációs szám között. Alacsony hőmérséklet emelte az ACV morbiditási számot. Ez mellett magas hőmérsékleten ( $30^{\circ}\text{C}\leq$ ) is nőtt a morbiditási szám, abban az esetben, ha a magas hőmérséklettel egyidejűleg magas páratartalom ( $40\%\leq$ ) is jellemezte az adott atmosphericus kondíciót. Ez a vizsgálati eredmény az atmosphericus paraméterek közötti interakció meglétét feltételezte. Ezt követően vizsgálatunkat az atmosphericus paraméterek interakciós hatásainak elemzésének irányában folytattuk tovább. Következő lépésként vizsgálatunkba bevontuk a szél hatását is, illetve az előzőleg már bizonyított szezonális hatást is. Az atmosphericus paraméterek közötti interakció megléte mellett feltételeztük, hogy az atmosphericus paraméterek változása is jelentős mértékben befolyásolja a CV rendszer működését, ezért további vizsgálatunkban figyelembe vettük az atmosphericus paraméterek fluktuációs értékeit is (Ábra 10.).



**Ábra 10. Átlag hospitalizációs számok és specifikus időjárási kondícióval rendelkező napok a hideg és meleg hónapok tekintetében.**

Eredményeink alapján a hőmérsékletváltozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ) és páratartalom változás ( $40\%\leq$ ) együttes előfordulása emelte az esetszámot. E két atmosphericus paraméter interakciós CV hatása a hideg és meleg szezonban is egyformán erősnek bizonyult. A kapott eredmény szezonálitástól való függetlensége támasztotta alá az atmosphericus paraméterek interakciós CV hatásának erősségét. Abban az esetben, ha az előbbi

interakciós kondícióhoz a szél változása ( $2 \text{ m/s} \leq$ ) által okozott hatás is figyelembe vételre került, a napi hospitalizációs szám tovább emelkedett. A hospitalizált betegek száma emelkedett, miután a hőmérséklet és pára interakciós hatáshoz hozzáadódott a szél hatás is. Önmagában a napi hőmérsékletváltozás ( $5^\circ\text{C} \leq$ ) 15,8%-os növekedést eredményezett a napi ACV hospitalizációs számban. A hőmérsékletváltozás ( $5^\circ\text{C} \leq$ ) és páratartalom változás ( $40\% \leq$ ) interakciós CV hatása, már jelentősen nagyobb mértékben, 27,2%-al emelte a napi akut CV hospitalizációs számot (Táblázat 6.).

**Táblázat 6. Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív kockázati becslése a napi hospitalizációs számok becslésére (n = 6'499).**

Parameter*	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^\circ\text{C}</math></b>	<b>1.140</b>	<b>1.020</b>	<b>1.283</b>	<b>0.021</b>
Napi légköri nyomás változás $\geq 10 \text{ hPa}$	0.986	0.894	1.092	0.798
Napi páratartalom változás $\geq 40\%$	0.798	0.643	0.950	0.051
<b>Napi hőmérséklet átlag, <math>^\circ\text{C}</math></b>	<b>0.991</b>	<b>0.988</b>	<b>0.994</b>	<b>&lt;0.001</b>
Napi légköri nyomás, hPa	1.001	0.999	1.004	0.285
Napi páratartalom átlag, %	0.999	0.997	1.001	0.589
Napi szélesség átlag $2 \text{ m/s}$ felett	1.054	0.960	1.151	0.300
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^\circ\text{C}</math> és páratartalom változás <math>\geq 40\%</math> interakció</b>	<b>1.290</b>	<b>1.090</b>	<b>1.599</b>	<b>0.034</b>
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^\circ\text{C}$ és szélesség $\geq 2 \text{ m/s}$ interakció	0.967	0.863	1.074	0.576

\* A paraméterhatások a szezonálitásra korrigálva vannak. Félkövér betűtípussal kiemelt sorok az atmosférikus paraméterek esetszámokkal való szignifikáns összefüggéseit jelzi ( $p \leq 0.05$ )

Az atmosphericus paraméterek különböző típusú ACV betegségekre való hatásának vizsgálati eredményeit a 7. táblázat mutatja be. Szignifikáns hatás egyedül az AMI betegség csoportnál volt kimutatható az átlagos napi hőmérséklet és hőmérséklet változás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ) esetén, de az időjárási paraméterek különböző kórkép csoportok közötti különbségére vonatkozóan nem volt kimutatható statisztikai bizonyíték. A betegcsoportok relatív rizikóinak összehasonlítására szolgáló Welch korrigált F-teszt p-értékei azt mutatták, hogy a légköri hatások relatív rizikói nem különböztek szignifikánsan a betegcsoportok között egyik magyarázó változó esetében sem. Az RR értékek összehasonlításához figyelembe vettük, hogy a regressziós paraméterek becslései aszimptotikusan normális eloszlást követnek, de ezek szórása paraméterenként eltérő. Több normális eloszlást követő valószínűségi változó várhatóértékeinek együttes összehasonlítására alkalmas a Welch korrigált F-teszt, melynek a nullhipotézise, hogy a várhatóértékek megegyeznek.

**Tablázat 7. A Poisson-modell légköri paramétereinek relatív kockázati becslése a különböző AVCB-k napi eseményszámának becslésére (AMI: n = 5'221; tromboembólia: n = 1'139; AAR: n=37, AD: n = 28; PE: n = 74).**

Paraméter*	Relatív rizikó				p-érték a becslés összehasonlítására
	AMI	tromboembólia	AAR, AD	PE	
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$	<b>1.190</b>	1.011	0.775	1.451	0.253
Napi légköri nyomás változás $\geq 10$ hPa	0.909	1.29	1.038	0.600	0.979
Napi páratartalom változás $\geq 40\%$	0.845	0.621	0.001	1.109	0.433
Napi hőmérséklet átlag, $^{\circ}\text{C}$	<b>0.989</b>	0.996	0.974	1.011	0.680
Napi légköri nyomás átlag, hPa	1.002	0.998	0.999	0.997	0.360
Napi páratartalom átlag, %	0.999	0.998	0.996	1.01	0.192

Napi szélesség 2 m/s érték felett	1.018	1.167	0.677	3.486	0.183
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és páratartalom változás $\geq 40\%$ interakció	1.224	1.678	NA	0.974	0.433
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és szélesség $\geq 2$ m/s interakció	0.989	0.894	2.006	0.323	0.070

---

\* A paraméterhatások a szezonálásra korrigálva vannak. Félkövér betűtípussal kiemelt sorok az atmosphericus paraméterek esetszámokkal való szignifikáns összefüggéseit jelzi ( $p \leq 0.05$ ). Az NA azt jelzi, hogy a paraméterbecslés nem végezhető el a kis minta mérete okán.

#### 4.2. „B” vizsgálat

„B” vizsgálatunkban az atmosphericus frontok hatását (anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, occlusios front hatás, stacionárius fronthatás) elemeztük 5 éves időintervallumban (2009-2013), ACV kórképpel hospitalizált betegek (n:6499) körében.

A frontok atmosphericus paraméter jellemzőinek összetettsége miatt elemzéseink során a time-lag hatást is figyelembe vettük. 0 és 20 nap között teszteltük az egymásba ágyazott regressziós modelleket a frontok késleltetett hatásának figyelembe vételével. Számos modell szelekciós kritériuma alapján a 2 napos késleltetett hatás időintervallum volt elegendő a rövid távú front hatások meglétéhez. Az Akaike-féle információs kritérium (AIC), mely a modell devianciája plusz a modell paramétereinek kétszerese, egy jól illeszkedő, nem túlillesztett modell esetében kicsi. Vizsgálatunkban a legalacsonyabb AIC érték a 2 napos lag effecttel rendelkező modell esetében volt detektálható. A likelihood függvény teszt, mely a megfigyelt adatok valószínűsége a modell lehetséges paramétereinek függvényében, azt mutatta, hogy a 3 napos lag effect nem javítja a modellt. Vizsgálati eredményeink azt mutatták, hogy a frontok típustól függetlenül megnyilvánuló CV hatásai nem az adott napon érvényesültek, hanem 2 napos time-lag intervallumban. Mivel a fronthatások macrosynopticus atmosphericus kondíciót



képviselnek, egyéb légköri paraméterek is figyelembe vételre kerültek a modellben, a potenciálisan erősebb közvetlen időjárási hatásokra való korrigálás érdekében. Eredményeink alapján a fronthatás (típustól függetlenül) szignifikánsan emelte az esetszámot ( $p=0,005$ ), 2 napos lag effectet figyelembe véve (Táblázat 8.)

**Táblázat 8. Atmosphericus frontok, fronttípustól független való hatása az ACV betegségek esetszám alakulására.**

<i>Változó</i>	<i>Khi-négyzet</i>	<i>p-érték</i>
Front	2,449	0,654
Fronthatás, 1 Nap Lag	7,991	0,092
Fronthatás, 2 Nap Lag (occlusios front p-érték:0,016)	14,809	<b>0,005</b>
Fronthatás, 3 Nap Lag	3,673	0,452
Nap (Hétfő)	0,062	0,804

Az occlusios típusú fronthatás 13, 6%-al csökkentette a relatív rizikót (2 napos lag effect), mely ezáltal protektív tényezőként csökkentette a morbiditást.

A szezonális és egyéb atmosphericus paraméterekre való korrigálás után, pozitív szignifikáns asszociációt lehetett megfigyelni a napi ACV betegségek hospitalizációs incidenciája és a hideg front között. (Táblázat 9.) Ezen atmosphericus kondíció előfordulása esetén 9,5% -os emelkedés volt megfigyelhető a klinikai hospitalizációs számban. Ez a hatás 10%-al erősebbnek bizonyult, abban az esetben, ha a hideg front, előzőleg meleg vagy occlusios fronthatás atmosphericus kondícióit váltotta. Az erősebb hatás kialakulása, a megelőző napokon előforduló fronttípusoktól függött, mely a frontok CV hatásának front mintázatokban való megjelenésére engedett következtetni. Vizsgálatunk következő fázisában ezért a front mintázati hatások detektálását végeztük.

**Táblázat 9. Poisson regressziós modell incidencia arányai a frontok CV hatására.**

Modell	Lag	Front	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
Modell 1 (szezonálisra korrigálva)	nincs lag	2	1.017	0.930	1.112	0.709
		3	0.961	0.896	1.031	0.270
		4	0.992	0.929	1.060	0.821
		5	1.004	0.924	1.090	0.930
Modell 2 (szezonálisra korrigálva és	nincs lag	2	0.996	0.924	1.045	0.948
		3	0.969	0.892	0.977	0.419
		4	0.968	0.922	0.992	0.314

lag effect 2		5	0.972	0.931	1.009	0.431
napig)		2	1.048	0.950	1.081	0.367
	1 nap	3	1.026	1.030	1.110	0.449
		<b>4*</b>	<b>1.104</b>	<b>1.082</b>	<b>1.144</b>	<b>&lt;0.001</b>
		5	1.048	0.968	1.164	0.520
	2 nap	2	1.019	0.981	1.109	0.706
		3	0.932	0.901	0.983	0.062
		<b>4*</b>	<b>0.942</b>	<b>0.926</b>	<b>0.985</b>	<b>0.015</b>
		5	1.016	0.926	1.044	0.767
	nincs lag	2	0.991	0.853	1.083	0.882
		3	0.968	0.886	1.038	0.438
		4	0.959	0.896	1.029	0.229
Modell 3		5	0.968	0.881	1.063	0.512
(szezonalitásra		2	1.058	0.962	1.199	0.316
korrigálva és		3	1.022	0.943	1.119	0.623
lag effect 2	1 nap	<b>4*</b>	<b>1.095</b>	<b>1.021</b>	<b>1.181</b>	<b>0.018</b>
napig		5	1.030	0.921	1.148	0.604
covariánsokkal		2	1.005	0.897	1.094	0.922
†)	2 nap	3	0.928	0.855	1.001	0.078
		4	0.943	0.889	1.011	0.089
		5	1.015	0.927	1.131	0.770

\*p&lt;0.05

† kovarianciák listája: napi hőmérsékletkülönbség  $\geq 5^\circ\text{C}$ , légköri nyomás  $\geq 10\text{ hPa}$ , páratartalom  $\geq 40\%$ ; átlaghőmérséklet, légköri nyomás, páratartalom, szélesség; a napi hőmérséklet különbség interakciója  $\geq 5^\circ\text{C}$  és a páratartalom  $\geq 40\%$ ; a napi hőmérséklet különbség  $\geq 5^\circ\text{C}$  és a szélesség  $\geq 2\text{ m/s}$ ; páratartalom  $\geq 40\%$  és szélesség  $\geq 2\text{ m/s}$ .

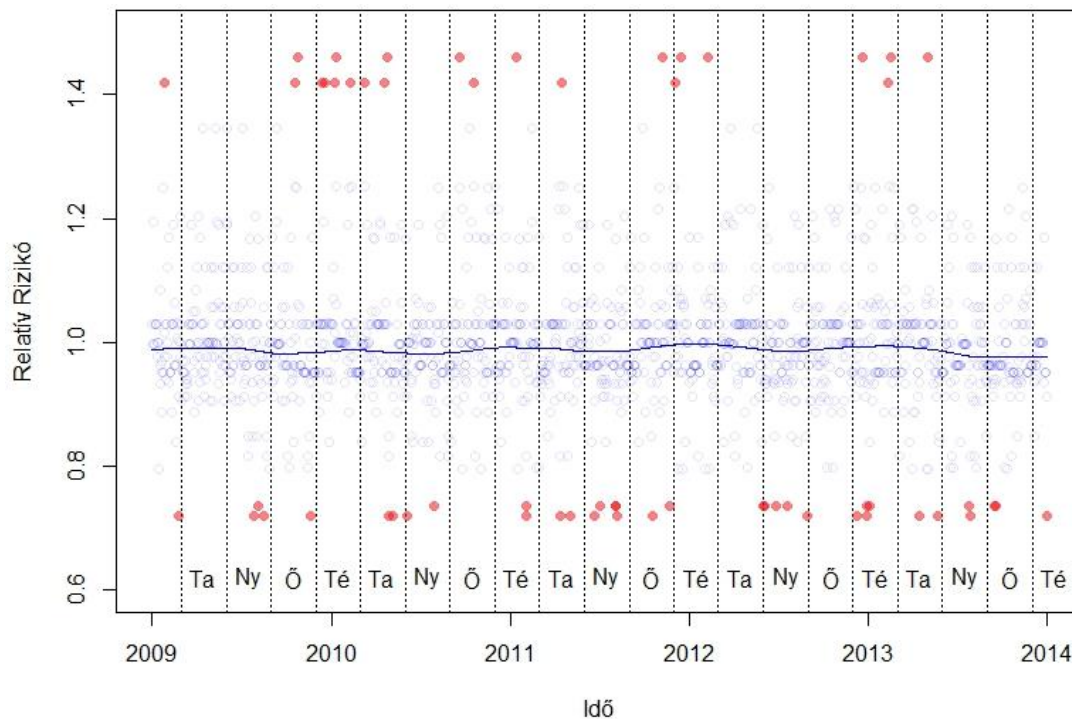
[2: melegfront, 3: occlusios front, 4: hideg front, 5: stacionárius front]

3 napos fronthatás mintázatok CV hatását vizsgáltuk. Az alábbi négy front-mintázat bizonyult szignifikánsnak: 1. anticiklon-anticiklon-melegfront, 2. melegfont-stacionárius front-stacionárius front, 3. hidegfront-occlusios front-hideg front, 4. anticiklon-hideg front-occlusios front (Táblázat 10.). A 11. idősoros ábra demonstrálja, hogyan alakul időben a front mintázatok hatására kialakuló relatív rizikó. A melegfont-stacionárius

front-stacionárius front mintázat 42-46%-al emelte az esetek számát. A hidegfront-occlusios front-hideg front mintázat protective tényezőnek bizonyult, az esetek 26-28%-os csökkenést mutattak a frontmintázat előfordulásának kondíciói esetén.

**Táblázat 10. Fronthatás-mintázatok és CV kórképek morbiditásának összefüggése.**

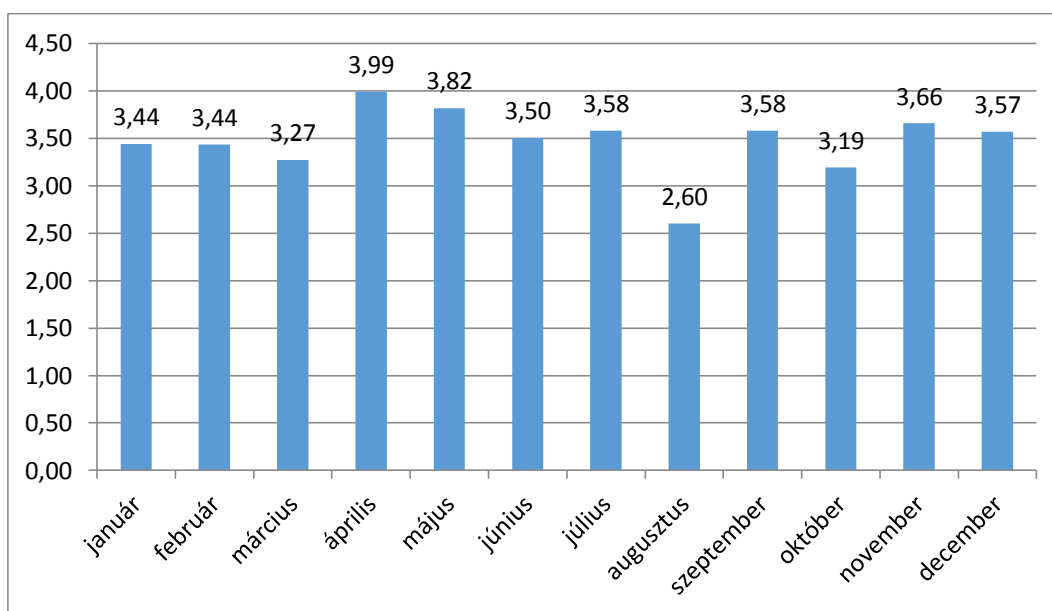
<i>Adott napi (t)</i>	<i>Nap t-1</i>	<i>Nap t-2</i>	<i>CI</i>				
			<i>RR</i>	<i>CI alsó</i>	<i>felső</i>	<i>p-érték</i>	<i>Rel. freq.</i>
front	front	front					
Anticiklon	Anticiklon	Meleg	1,46	1,04	1,89	0,015	0,6%
Meleg	Stacionárius	Stacionárius	1,42	1,05	1,85	0,017	0,7%
Hideg	Occlusios	Hideg	0,74	0,56	0,95	0,031	0,9%
Anticiklon	Hideg	Occlusios	0,72	0,51	0,92	0,037	1,1%



**Ábra 11. Idősoros ábra a frontmintázatok hatásának relatív rizikójára vonatkozóan.**

### 4.3. „C” vizsgálat

„C” vizsgálatunkban az atmoszferikus paraméterek [hőmérséklet (°C), relatív páratartalom (%), atmoszferikus légnyomás (hPa), szélesség (km/h)] egyedi, illetve komplex interakciós hatását, valamint atmoszferikus frontok (anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, oclusios front hatás, stacionárius front) hatását elemeztük 3 éves időintervallumban (2011-2013) az ACV kórképpel hospitalizált betegek (n:3800) major CV rizikótényezőire és demographiai profiljára vonatkozóan (Ábra 12.)



**Ábra 12. Az ACV esetek átlagos napi eloszlása az év adott hónapjaira vonatkozóan (2011–2013).**

A vizsgált populáció major CV paraméter profiljának összefoglalását a 11. táblázat tartalmazza.

**Táblázat 11. Vizsgált populáció major CV paraméter profilja**

Rizikótényező szám	Hyper-tensio	Diabetes	Hyper-lipidaemia	Előző CVD betegség	ACV beteg szám	Betegszám %-os eloszlás
0	nem	nem	nem	nem	537	14,1%
	igen	nem	nem	nem	604	
1	nem	nem	igen	nem	166	24,1%
	nem	igen	nem	nem	54	
	nem	nem	nem	igen	90	
	nem	nem	igen	igen	24	
	igen	nem	igen	nem	795	
	igen	nem	nem	igen	165	
2	igen	igen	nem	nem	245	22,3%
	nem	igen	igen	nem	23	
	nem	igen	nem	igen	13	
	igen	nem	igen	igen	345	
	igen	igen	igen	nem	372	
3	igen	igen	nem	igen	125	6,2%
	nem	igen	igen	igen	7	
4	igen	igen	igen	igen	235	6,2%
Total					3800	100%

Kimutatásra került, hogy a diabeteses, hyperlipidaemiás, hypertoniás és előző CV betegséggel rendelkező ACV betegek morbiditási száma emelkedik meghatározott atmosphericus paraméter változások esetén (Táblázat 12).

**Táblázat 12. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk atmosfericus érzékenységének meghatározására.**

A Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése a napi hypertoniás subpopuláció esetszmainak becslésére (n=2'886)				
Paraméter*	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$	1.018	0.858	1.207	0.850
Napi légköri nyomás változás $\geq 10$ hPa	0.970	0.830	1.134	0.717
Napi páratartalom változás $\geq 40\%$	0.826	0.609	1.121	0.222
Napi átlaghőmérséklet, $^{\circ}\text{C}$	0.996	0.990	1.002	0.185
<b>Napi átlag légköri nyomás, hPa</b>	<b>1.006</b>	<b>1.000</b>	<b>1.012</b>	<b>0.036</b>
<b>Napi átlag páratartalom, %</b>	<b>0.992</b>	<b>0.989</b>	<b>0.996</b>	<b>&lt;0.001</b>
Napi szélesebbég átlag 2 m/s érték felett	1.114	0.937	1.325	0.224
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és páratartalom változás $\geq 40\%$ interakció	1.211	0.882	1.662	0.240
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és napi szélesebbég átlag $\geq 2$ m/s	1.119	0.923	1.356	0.255
A Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése a napi diabeteses subpopuláció esetszmainak becslésére (n=1'074)				
Paraméter*	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^{\circ}\text{C}</math></b>	<b>1.480</b>	<b>1.062</b>	<b>2.062</b>	<b>0.020</b>
Napi légköri nyomás változás $\geq 10$ hPa	0.975	0.765	1.244	0.850
<b>Napi páratartalom változás <math>\geq 40\%</math></b>	<b>0.351</b>	<b>0.159</b>	<b>0.773</b>	<b>0.009</b>
<b>Napi átlaghőmérséklet, <math>^{\circ}\text{C}</math></b>	<b>0.987</b>	<b>0.978</b>	<b>0.997</b>	<b>0.009</b>
Napi átlag légköri nyomás, hPa	0.999	0.991	1.008	0.898
<b>Napi átlag páratartalom, %</b>	<b>0.992</b>	<b>0.987</b>	<b>0.998</b>	<b>0.005</b>
<b>Napi szélesebbég átlag 2 m/s érték felett</b>	<b>1.693</b>	<b>1.214</b>	<b>2.360</b>	<b>0.002</b>
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^{\circ}\text{C}</math> és páratartalom változás <math>\geq 40\%</math> interakció</b>	<b>2.429</b>	<b>1.088</b>	<b>5.424</b>	<b>0.030</b>
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és napi szélesebbég átlag $\geq 2$ m/s	1.010	0.703	1.451	0.961

A Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése az előző CV betegséggel rendelkező subpopuláció esetszmainak becslésére (n=1'004)

Paraméter*	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$	1.190	0.881	1.606	0.260
Napi légköri nyomás változás $\geq 10$ hPa	0.815	0.613	1.081	0.156
<b>Napi páratartalom változás <math>\geq 40\%</math></b>	<b>1.659</b>	<b>1.045</b>	<b>2.633</b>	<b>0.031</b>
Napi átlaghőmérséklet, $^{\circ}\text{C}$	0.997	0.987	1.007	0.524
Napi átlag légköri nyomás, hPa	1.000	0.991	1.010	0.960
<b>Napi átlag páratartalom, %</b>	<b>0.993</b>	<b>0.988</b>	<b>0.999</b>	<b>0.021</b>
Napi szélesség átlag 2 m/s érték felett	1.038	0.756	1.425	0.829
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^{\circ}\text{C}</math> és páratartalom változás <math>\geq 40\%</math> interakció</b>	<b>0.511</b>	<b>0.314</b>	<b>0.830</b>	<b>0.007</b>
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és napi szélesség átlag $\geq 2$ m/s	1.339	0.946	1.894	0.099

A Poisson-modellből származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése a hyperlipidaemiás betegséggel rendelkező subpopuláció esetszmainak becslésére (n=1'967)

Paraméter*	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$	0.882	0.721	1.078	0.223
Napi légköri nyomás változás $\geq 10$ hPa	0.989	0.817	1.198	0.918
Napi páratartalom változás $\geq 40\%$	0.788	0.533	1.166	0.236
Napi átlaghőmérséklet, $^{\circ}\text{C}$	0.999	0.992	1.006	0.753
<b>Napi átlag légköri nyomás, hPa</b>	<b>1.008</b>	<b>1.002</b>	<b>1.015</b>	<b>0.015</b>
<b>Napi átlag páratartalom, %</b>	<b>0.991</b>	<b>0.987</b>	<b>0.995</b>	<b>&lt;0.001</b>
Napi szélesség átlag 2 m/s érték felett	0.950	0.772	1.170	0.642
Napi hőmérséklet változás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és páratartalom változás $\geq 40\%$ interakció	1.280	0.853	1.920	0.235
<b>Napi hőmérséklet változás <math>\geq 5^{\circ}\text{C}</math> és napi szélesség átlag <math>\geq 2</math> m/s</b>	<b>1.317</b>	<b>1.046</b>	<b>1.658</b>	<b>0.019</b>

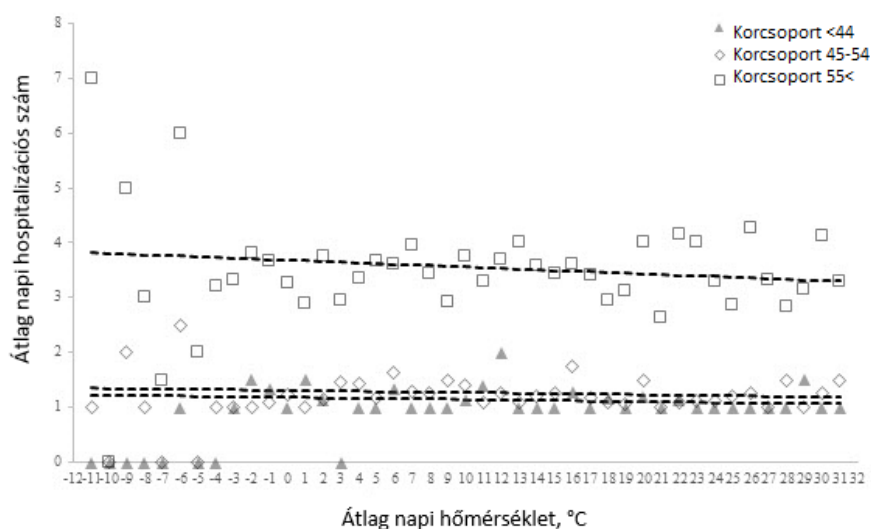
\* A paraméterhatások a szezonálitásra korrigálva vannak. Félkövér betűtípussal kiemelt sorok az atmoszferikus paraméterek

esetszámokkal való szignifikáns összefüggéseit jelzi ( $p \leq 0.05$ )



A legerősebb szignifikáns kapcsolat a diabetes-el rendelkező subpopuláció esetén volt megfigyelhető. A hőmérsékletváltozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ) és a páratartalom változás ( $40\%\leq$ ) interakciós CV hatása 142,9%-al emelte a diabétessel rendelkező ACV betegségek hospitalizációs számát.

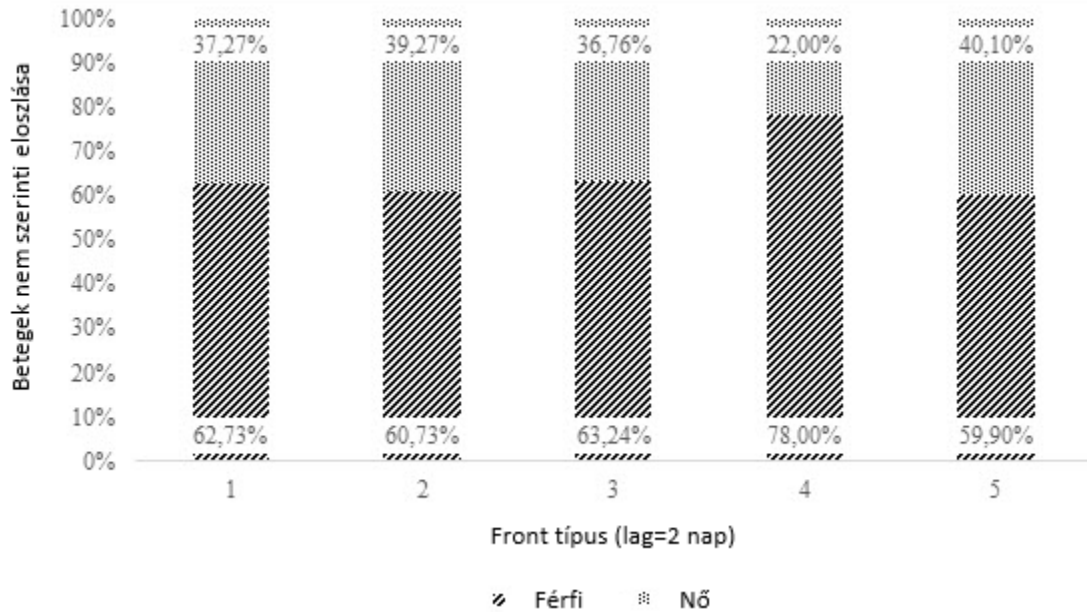
Demographiai tényezők vizsgálatán belül, az átlagos napi hospitalizációs számot az átlagos napi hőmérséklet függvényében vizsgáltuk, korcsoport eloszlás figyelembe vételével (Ábra 13.) Konzisztens negatív korrelációs lineáris trendet találtunk, mely demographiai rizikótényezőként az életkor előrehaladtával egyre erősebb összefüggést mutatott. A legvulnerabilisebb rizikó csoportnak az  $55\leq$  életkorúak csoportja tekinthető.



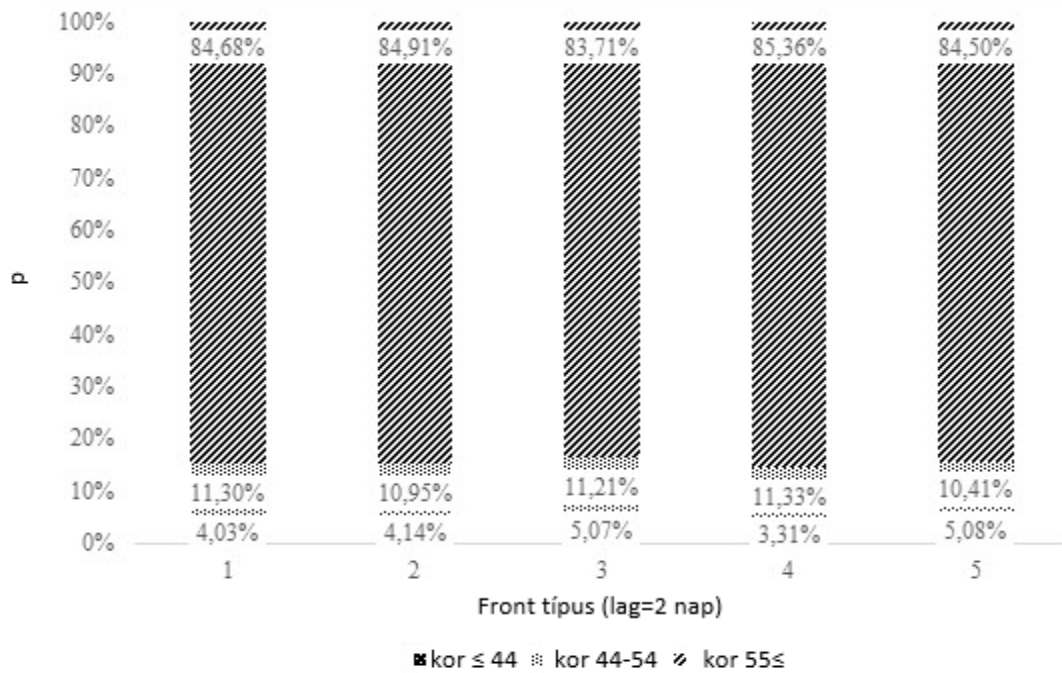
**Ábra 13. Átlagos napi hospitalizációs szám az átlagos napi hőmérséklet függvényében, korcsoport eloszlás figyelembe vételével.**

Külön vizsgálatot végeztünk a major CV paraméterek és demographiai profil frontérzékenységeinek elemzésére. A vizsgált populáció fronttípusonként való demographiai karakterisztikáját tekintve a férfiak mutattak kifejezettebb frontra való vulnerabilitást. A férfiak rendelkeztek a legnagyobb mértékű morbiditással az összes fronttípust tekintve, melyen belül a legnagyobb front szenzitivitást a hideg frontra mutatták (78%). A nők a legkifejezettebb front vulnerabilitást stacionarius front esetén mutatták (40,1%). Életkori tulajdonságokat tekintve, az 55 évnél idősebb populáció mutatta a legnagyobb morbiditást az összes fronttípus tekintetében, mindkét nemre

vonatkozóan. A vizsgált populáció demographiai karakterisztikájának jellemzőit a 14. és 15. ábra mutatja.



Ábra 14. A nemek karakterisztikája a vizsgált populációban a front típusok tükrében.



Ábra 15. Az életkor karakterisztikája a vizsgált populációban a fronttípusok tekintetében.

A vizsgált populáció az összes major rizikófaktor profilt tekintve (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, előző cardiovascularis betegség) jelentős összefüggést mutatott a hideg illetve occlusio fronttípusokkal esetszám emelkedés tekintetében (Táblázat 13). A hospitalizációs kockázat a front érkezésének második napján volt a legnagyobb, amit egy front mentes periódus előzött meg.

**Táblázat 13. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk frontérzékenységének meghatározására (max. 2 nap lag).**

A Poisson-modellből† származó léggöri paraméterek relatív rizikó becslése a hipertóniás betegséggel rendelkező subpopuláció esetszámának becslésére (n=2'886)

Lag	Front	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
nincs lag	2	1.023	0.878	1.192	0.773
	3	0.985	0.874	1.111	0.810
	4	1.014	0.910	1.129	0.804
	5	0.926	0.794	1.080	0.329
	2	1.035	0.871	1.231	0.695
1 nap	3	1.114	0.976	1.272	0.109
	<b>4*</b>	<b>1.154</b>	<b>1.026</b>	<b>1.297</b>	<b>0.017</b>
	5	1.148	0.966	1.365	0.118
	2	0.939	0.81	1.089	0.404
2 nap	<b>3*</b>	<b>0.847</b>	<b>0.750</b>	<b>0.957</b>	<b>0.008</b>
	<b>4*</b>	<b>0.889</b>	<b>0.799</b>	<b>0.990</b>	<b>0.032</b>
	5	0.938	0.801	1.098	0.423

A Poisson-modellből† származó léggöri paraméterek relatív rizikó becslése a diabéteses betegséggel rendelkező subpopuláció esetszámának becslésére (n=1'074)

Lag	Front	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
nincs lag	2	1.276	1.007	1.616	0.044
	3	0.892	0.730	1.090	0.264
	4	0.956	0.800	1.143	0.623
	5	0.994	0.771	1.281	0.961
	2	1.068	0.806	1.414	0.647
1 nap	<b>3*</b>	<b>1.251</b>	<b>1.012</b>	<b>1.547</b>	<b>0.038</b>
	<b>4*</b>	<b>1.246</b>	<b>1.029</b>	<b>1.509</b>	<b>0.024</b>

	5	1.008	0.752	1.350	0.959
2 nap	2	0.853	0.668	1.089	0.203
	<b>3*</b>	<b>0.790</b>	<b>0.649</b>	<b>0.961</b>	<b>0.018</b>
	4	0.880	0.740	1.046	0.147
	5	0.862	0.665	1.116	0.260

A Poisson-modellből† származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése a hyperlipidaemiás betegséggel rendelkező subpopuláció esetszmainak becslésére (n=1'967)

Lag	Front	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
nincs lag	2	1.085	0.903	1.305	0.383
	3	1.045	0.904	1.208	0.552
	4	1.058	0.928	1.206	0.399
	5	0.933	0.772	1.128	0.474
1 nap	2	1.119	0.910	1.375	0.286
	3	1.111	0.948	1.304	0.194
	4	1.129	0.979	1.303	0.096
	5	1.159	0.941	1.428	0.166
2 nap	2	0.902	0.756	1.077	0.254
	<b>3*</b>	<b>0.782</b>	<b>0.674</b>	<b>0.907</b>	<b>0.001</b>
	<b>4*</b>	<b>0.866</b>	<b>0.76</b>	<b>0.986</b>	<b>0.030</b>
	5	0.872	0.721	1.055	0.159

A Poisson-modellből† származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése előző CV betegséggel rendelkező subpopuláció esetszmainak becslésére (n=1'004)

Lag	Front	Relatív rizikó	CI95% alsó	CI95% felső	p-érték
nincs lag	2	0.935	0.717	1.220	0.622
	3	0.970	0.794	1.186	0.767
	4	0.894	0.746	1.073	0.228
	5	0.941	0.727	1.219	0.647
1 nap	2	1.047	0.781	1.406	0.757
	3	1.046	0.836	1.309	0.695
	4	1.183	0.973	1.438	0.091
	5	1.091	0.812	1.465	0.564
2 nap	2	0.863	0.669	1.114	0.259
	<b>3*</b>	<b>0.802</b>	<b>0.652</b>	<b>0.986</b>	<b>0.036</b>

4	0.886	0.740	1.060	0.187
5	0.889	0.681	1.160	0.387

† A paraméterhatások a szezonálításra korrigálva vannak. \* $p < 0.05$  [2: meleg front, 3: occlusios front, 4: hideg front, 5: stacionárius front]

Meghatározott front mintázatok szintén emelték egyes major CV rizikófaktorral rendelkező egyének morbiditási kockázatát (Táblzat 14.). Hypertoniás betegekre vonatkozóan a hideg -stacionárius -stacionárius front mintázat és a stacionárius-anticiklon-anticiklon front mintázat emelte az esetszámot. A diabeteses betegekre vonatkozóan 1 nappal a hidegfronti hatás után a rizikótényező 45%-al emelkedett. Amikor a melegfront stacionárius frontot követett, a kockázat több mint kétszeres lett, a fronthatás mentes napokkal összevetve. Hyperlipidaemiás betegek esetén 3 frontmintázat mutatott szignifikáns összefüggést. A legnagyobb hatással az occlusios -anticiklon-anticiklon front mintázat rendelkezett, mely esetében a rizikó 144%-os volt a fronthatás mentes napokkal összevetve. Előző CV betegséggel rendelkező betegek esetén, abban az esetben, ha a két hidegfronti hatás között egy occlusios fronthatás érvényesült a rizikótényező 48%-al nőtt. Azonban az occlusios-occlusios-hideg front hatás mintázat esetén a rizikó csökkent 42%-al.

**Táblázat 14. Különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk frontérzékenységének meghatározása.**

*Előző CV betegséggel rendelkező betegek*

<i>Adott napi (t)</i>	<i>Nap t-1</i>	<i>Nap t-2</i>		<i>CI95%</i>			
<i>front</i>	<i>front</i>	<i>front</i>	<i>RR</i>	<i>alsó</i>	<i>felső</i>	<i>p-érték</i>	<i>Rel. gyak.</i>
Occlusios	Occlusios	Hideg	0,58	0,34	0,99	0,045	1,2%
Hideg	Occlusios	C Hideg	1,48	1,02	2,15	0,037	1,1%

*Hyperlipidaemiával rendelkező betegek*

<i>Adott napi (t)</i>	<i>Nap t-1</i>	<i>Nap t-2</i>		<i>CI95%</i>			
<i>front</i>	<i>front</i>	<i>front</i>	<i>RR</i>	<i>alsó</i>	<i>felső</i>	<i>p-érték</i>	<i>Rel. gyak.</i>
Anticiklon	Hideg	Occlusios	0,58	0,34	0,99	0,045	1,2%
Hideg	Stacionárius	Stacionárius	1,48	1,02	2,15	0,037	1,1%
Occlusios	Anticiklon	Anticiklon	2,44	1,51	3,95	0,000	0,4%

*Diabetessel rendelkező betegek*

<i>Adott napi (t)</i>	<i>Nap t-1</i>	<i>Nap t-2</i>		<i>CI95%</i>			
<i>front</i>	<i>front</i>	<i>front</i>	<i>RR</i>	<i>alsó</i>	<i>felső</i>	<i>p-érték</i>	<i>Rel. gyak.</i>
Anticiklon	Hideg	Hideg	1,45	1,05	2,00	0,024	3,6%
Meleg	Meleg	Stacionárius	2,15	1,05	4,39	0,036	0,4%

*Hypertoniával rendelkező betegek*

<i>Adott napi (t)</i>	<i>Nap t-1</i>	<i>Nap t-2</i>		<i>CI95%</i>			
<i>front</i>	<i>front</i>	<i>front</i>	<i>RR</i>	<i>alsó</i>	<i>felső</i>	<i>p-érték</i>	<i>Rel. gyak.</i>
Hideg	Stacionárius	Stacionárius	1,62	1,21	2,17	0,001	1,1%
Stacionárius	Anticiklon	Anticiklon	1,86	1,20	2,90	0,006	0,4%

#### 4.4. „D” vizsgálat

“D” jelölésű vizsgálatunkban meghatározott haemostaticus és inflammatoricus faktorok (Hgb, Htc, vvt, fvs, Thr, CRP, LDH, INR, LDL, Chol) atmosphericus paraméterekre (Táblázat 15.) való érzékenységének vizsgálatát végeztük az OVSZ egészséges véradóinak körében (n:686) és a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinikán ACV kórképpel hospitalizált betegek körében (n:3287) A vizsgálati időszak 3 éves időintervallumban (2011-2013) történt. A laborvizsgálatok ugyanazon a napon történtek az ACV kórképpel felvételre került betegek és önkéntes véradók körében. Az ACV betegek laborértékei a hospitalizálást követően készült első laborvizsgálati eredmények. Vizsgálatunk első fázisában az OVSZ véradóinak és az ACV kórképpel hospitalizált betegek Hgb, fvs, Thr értékeinek elemzése történt. Vizsgálatunk második fázisában az acut CV kórképpel hospitalizált betegek CV rizikót jelentő egyéb labor paraméterek (CRP, LDH, INR, LDL, CHOL) vizsgálatát végeztük különböző atmosphericus paraméterek függvényében.

**Táblázat 15. Az atmosphericus paraméterek descriptív statisztikai jellemzői (2011-2013)**

Változó	Átlag	Szórás	Min.	Max.
Maximum Szél sebesség	37,9	17,8	11,5	128,2
Légköri nyomás	1016,9	8,1	989,8	1043,7
Középhőmérséklet	12,7	8,8	-10,7	31,4
Páratartalom	61,9	14,2	30,0	93,0
Napi hőmérséklet változás	8,7	3,5	1,3	17,2
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	12,6	8,8	-10,7	31,4
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	12,6	8,5	-8,0	30,2
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	12,6	8,4	-7,8	29,9
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	12,6	8,4	-7,8	29,9
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	8,6	3,6	1,3	18,0
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	8,7	2,9	2,2	16,4
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	8,7	2,8	2,3	15,9
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	1016,9	8,0	989,8	1043,7
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	1017,0	6,7	995,9	1038,7
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	38,0	17,1	11,5	128,2
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	37,9	10,5	15,2	68,8

4.4.1. Egészséges véradók labor értékeinek alakulása különböző atmosphericus paraméterek tükrében.

Egészséges véradók csoportjában vizsgáltuk a Hgb, Fvs, Thr értékek atmosphericus paraméterek függvényében való alakulását.

A vizsgált laborparaméter értékek descriptive jellemzőit az 16. táblázat mutatja.

**Táblázat 16. OVSZ véradók Hgb, fvs, Thr értékeinek jellemzői.**

Változó	Átlag	Szórás	Min.	Max.
Wbc	10,56	53,68	4,07	8,3100
Hgb	144,82	14,28	107,00	178,00
Thr	245,65	41,79	162,00	388,00

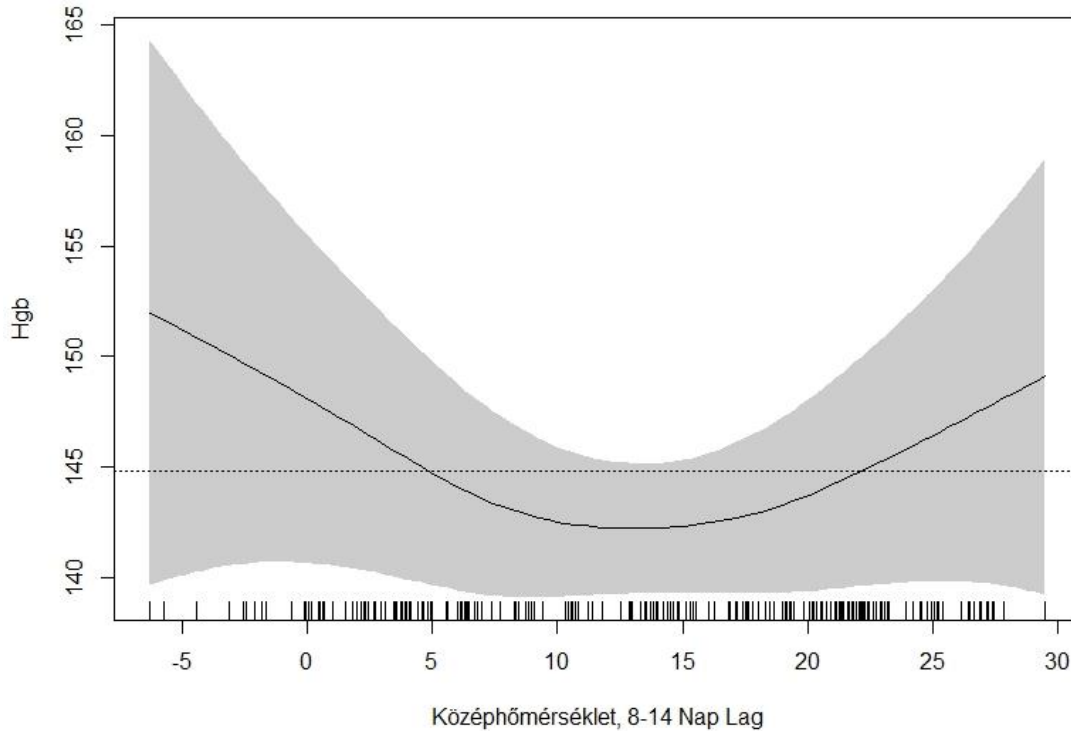


Az egészséges véradók labor értékeire vonatkozóan a Hgb labor parameter mutatott szignifikáns kapcsolatot a napi középhőmérséklet alakulásával 8-14 napos lag effect-el (Táblázat 17.).

**Táblázat 17. A Hgb és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F érték</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	0,00	0,000	0,834
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,631
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,50	0,096	0,151
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	<b>2,08</b>	<b>0,712</b>	<b>0,008</b>
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	1,18	0,254	0,105
Napi hőmérséklet változás	0,00	0,000	1,000
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,559
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,856
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,750
Légköri nyomás	0,00	0,000	0,282
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	0,81	0,271	0,060
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,48	0,097	0,158
Maximum Szél sebesség	0,00	0,000	0,373
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,806
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,505
Páratartalom	0,00	0,000	0,525
Front	4,00	0,579	0,678
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	1,049	0,3823
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	0,873	0,4809
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	2,899	0,0227

A Hgb esetében 10 ° C alatt a hőmérséklet hatás negatív, és 15 ° C fölött a hatás pozitív. A negatív hatás regressziós együtthatója -0,62 és 0,49 a pozitív hatás esetében. Az U-alakú hatás azt mutatta, hogy a magasabb értékű Hgb-eredmények a hőmérsékleti tartomány szélső értékeihez kapcsolódnak (Ábra 16.).



**Ábra 16. Hgb és hőmérséklet összefüggése.**

A Fvs és Thr értékeket tekintve egyik atmoszfericus paraméterre vonatkozóan sem volt szignifikáns összefüggés kimutatható. (Táblázat 18, 19.).

**Táblázat 18. A Fvs és atmoszfericus parameter értékek regressziós eredményei**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F érték</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	0,00	0,000	0,619
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,541
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,634
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,960
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	0,00	0,000	0,587
Napi hőmérséklet változás	0,00	0,000	0,639
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,618
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,656
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,755
Légköri nyomás	0,42	0,072	0,205
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,440

Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,665
Maximum Szél sebesség	0,00	0,000	0,538
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,12	0,014	0,289
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,469
Páratartalom	0,09	0,011	0,296
Front	4,00	0,533	0,712
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	0,123	0,974
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	0,943	0,439
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	1,476	0,21

**Táblázat 19. A Thr és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F érték</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	0,00	0,000	0,493
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,572
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,504
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,409
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	0,00	0,000	0,512
Napi hőmérséklet változás	0,85	0,263	0,068
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,369
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,857
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,31	0,048	0,216
Légköri nyomás	0,00	0,000	0,385
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	1,000
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,581
Maximum Szél sebesség	0,00	0,000	0,344
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,07	0,009	0,298
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,340
Páratartalom	0,00	0,000	0,672
Front	4,00	0,342	0,849
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	0,974	0,422
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	1,037	0,389
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	0,909	0,459

4.4.2. Az ACV kórképpel hospitalizált betegek labor értékeinek alakulása különböző atmosphericus paraméterek tükrében

ACV kórképpel hospitalizált betegek csoportjában vizsgáltuk a Hgb, Fvs, Thr értékek atmosphericus paraméterek függvényében való alakulását.

A vizsgált laborparaméter értékek descriptive jellemzőit a 20. táblázat mutatja.

**Táblázat 20. ACV kórképpel hospitalizált betegek Hgb, fvs, Thr értékeinek jellemzői.**

Változó	Átlag	Szórás	Min.	Max.
Wbc	11,26	4,97	1,60	98,00
Hgb	132,10	19,65	57,00	203,00
Thrombocytes	224,14	78,16	11,00	762,00

Az ACV betegek körében az összes vizsgált labor paraméter (Fvs, Hgb, Thr) szignifikáns összefüggést mutatott, meghatározott atmosphericus paraméterekkel. Az alábbiakban bemutatott összefüggések kerültek kimutatásra.

#### 4.4.2.1. Hgb és atmosphericus paraméterek

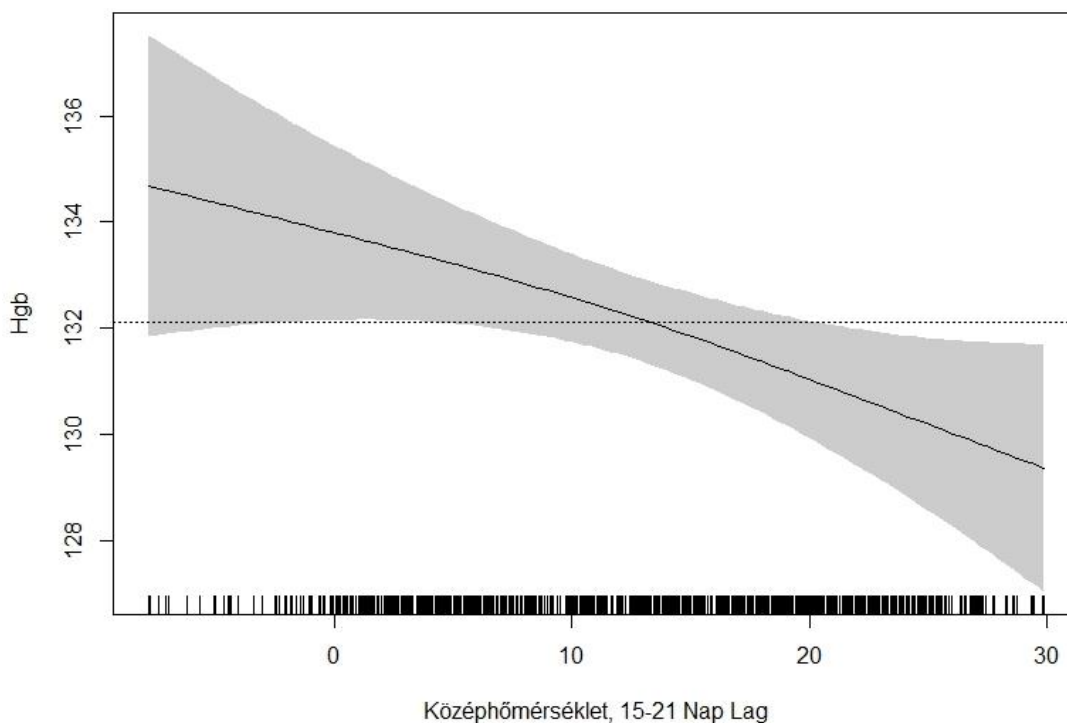
A Hgb labor érték összefüggést mutatott az átlagos napi középhőmérséklet (15-21 nap lag effect), a napi hőmérséklet ingadozás (2-7 nap lag effect) és az átlagos páratartalom (0 nap lag effect) atmosphericus kondíciókkal (Táblázat 21.).

**Táblázat 21. A Hgb és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F érték</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	0,00	0,000	0,573
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,449
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,620
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,409
<b>Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag</b>	<b>1,12</b>	<b>0,756</b>	<b>0,006</b>
Napi hőmérséklet változás	1,71	0,506	0,053
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,640
<b>Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag</b>	<b>4,04</b>	<b>2,259</b>	<b>0,000</b>

Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,377
Légköri nyomás	0,00	0,000	0,351
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,479
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,27	0,042	0,237
Maximum Szél sebesség	0,00	0,000	0,413
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,02	0,002	0,315
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,465
<b>Páratartalom</b>	<b>1,24</b>	<b>0,783</b>	<b>0,005</b>
Front	4,00	1,004	0,404
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	1,602	0,171
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	0,741	0,564
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	2,106	0,078

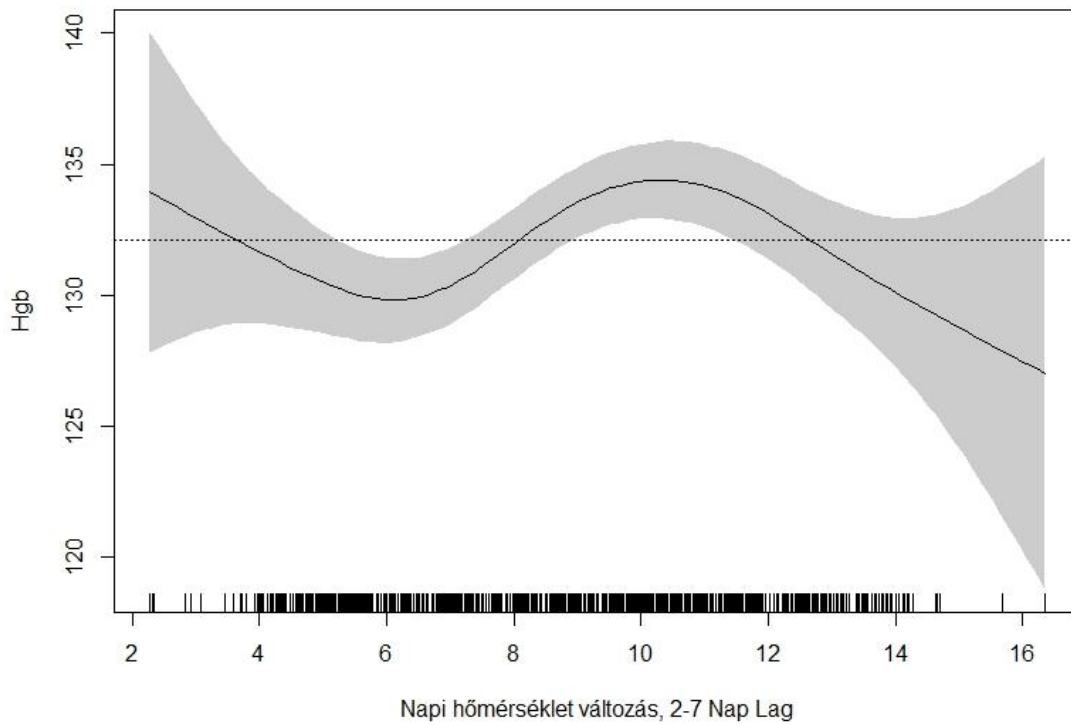
Az adott napot megelőző 15-21 nap átlaghőmérséklete negatív lineáris összefüggést mutatott a Hgb érték alakulásával. Alacsony hőmérséklet kondíció magas Hgb értéket eredményezett (Ábra 17.).



†Szürke mező jelöli a 95%-os időintervallumot. A szaggatott vonal az átlag Hgb jelölésére szolgál.

**Ábra 17. A napi középhőmérséklet Hgb-ra való spline hatása (15-21 nap lag effect)**

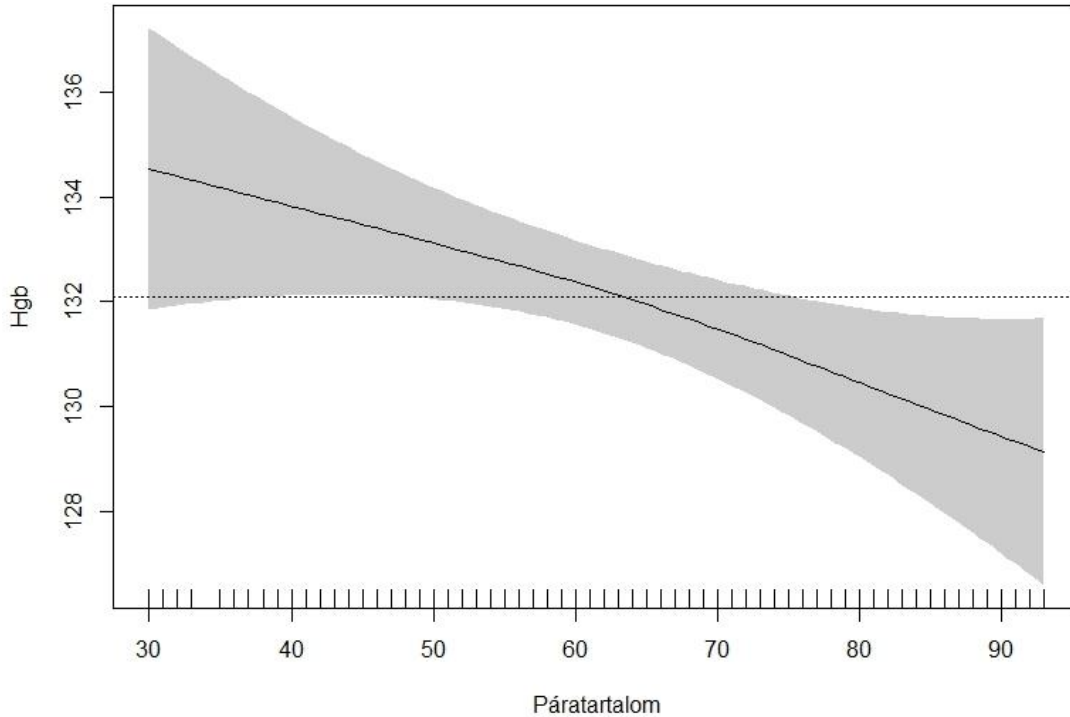
A hőmérséklet különbség és Hbg értékek között non-linearis kapcsolat volt megfigyelhető, 2-7 napos lag effect hatással. (Ábra 18.)



†szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatot vonal az átlag Hbg jelölésére szolgál.

**Ábra 18. A napi hőmérséklet ingadozás Hbg-ra való spline hatása (2-7 nap lag effect).**

A páratartalom és Hbg értékek között linearis kapcsolat volt megfigyelhető, 0 napos lag effect hatással. Minél nagyobb volt a páratartalom, annál alacsonyabban volt a Hbg érték (Ábra 19.).



†szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatot vonal az átlag Hgb jelölésére szolgál.

**Ábra 19. A napi átlagos páratartalom Hgb-ra való spline hatása (0 nap lag effect).**

A Hgb és atmosphericus paraméterek kapcsolatára vonatkozó összes szignifikáns eredmény tekintetében a napi hőmérséklet ingadozás rendelkezett a legerősebb hatással a Hgb értékek alakulására. Azon változókra, melyek lineárisan hatnak, az együttható mutatja a regressziós egyenes meredekségét. A napi hőmérséklet spline hatása lényegileg három lineáris szakaszra bontható, melyekhez külön meredekségek tartoznak (Táblázat 22).

**Táblázat 22. Regressziós koefficiensek a Hgb és napi átlag hőmérséklet, hőmérséklet ingadozás, páratartalomra vonatkozóan.**

Változó	Szakasz	Együttható	Standardizált	becsült		
			együttható	df	p-érték	
Középhőmérséklet,						
15-21 Nap Lag		-	-0,14	-0,01	1,12	0,006
Napi hőmérséklet						
változás, 2-7 Nap Lag	1., lineárisan növekvő		-1,16	-0,28	4,04	0
	2., lineárisan csökkenő		1,37	0,33	-	-
	3., lineárisan növekvő		-1,16	-0,28	-	-
Páratartalom		-	-0,09	0	1,24	0,005

#### 4.4.2.2. Fvs és atmosphericus paraméterek

A Fvs labor érték összefüggést mutatott a légköri nyomás (1 nap lag effect) atmosphericus kondícióval (Táblázat 23.).

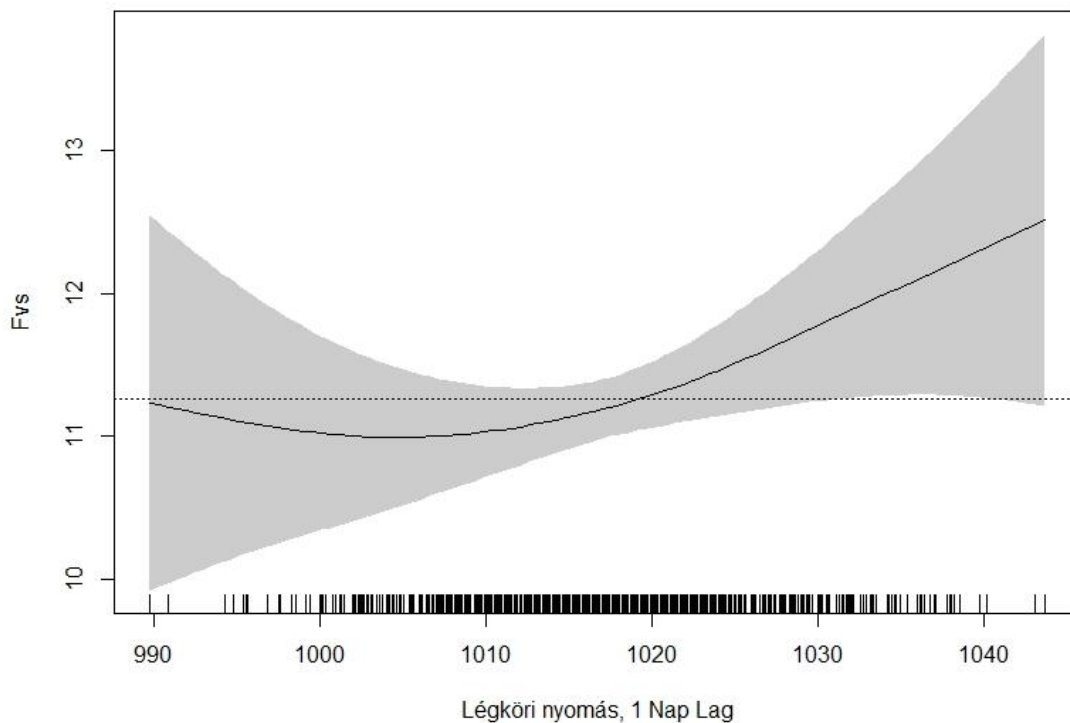
**Táblázat 23. A Fvs és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.**

Változó	becsült		
	szabadságfok	F érték	p-érték
Középhőmérséklet	0,00	0,000	1,000
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,658
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,01	0,000	0,328
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,812
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	0,42	0,076	0,184
Napi hőmérséklet változás	0,00	0,000	0,503
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,00	0,000	1,000
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,435
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,540
Légköri nyomás	0,62	0,101	0,185
<b>Légköri nyomás, 1 Nap Lag</b>	<b>1,74</b>	<b>0,598</b>	<b>0,015</b>
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,596



Maximum Szél sebesség	0,00	0,000	0,469
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,487
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,735
Páratartalom	0,43	0,075	0,201
Front	4,00	0,737	0,566
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	0,873	0,479
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	0,156	0,960
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	0,338	0,853

A Fvs érték emelkedést mutatott légköri nyomás emelkedés esetén. 1020 hPa  $\geq$  nagyságú légköri nyomás esetén a Fvs érték átlagos értéktartományon vagy az alatt volt detektálható (Ábra 20.).



†szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatot vonal az átlag Fvs jelölésére szolgál.

**Ábra 20. A napi légköri nyomás Fvs-re való spline hatása (1 nap lag effect).**

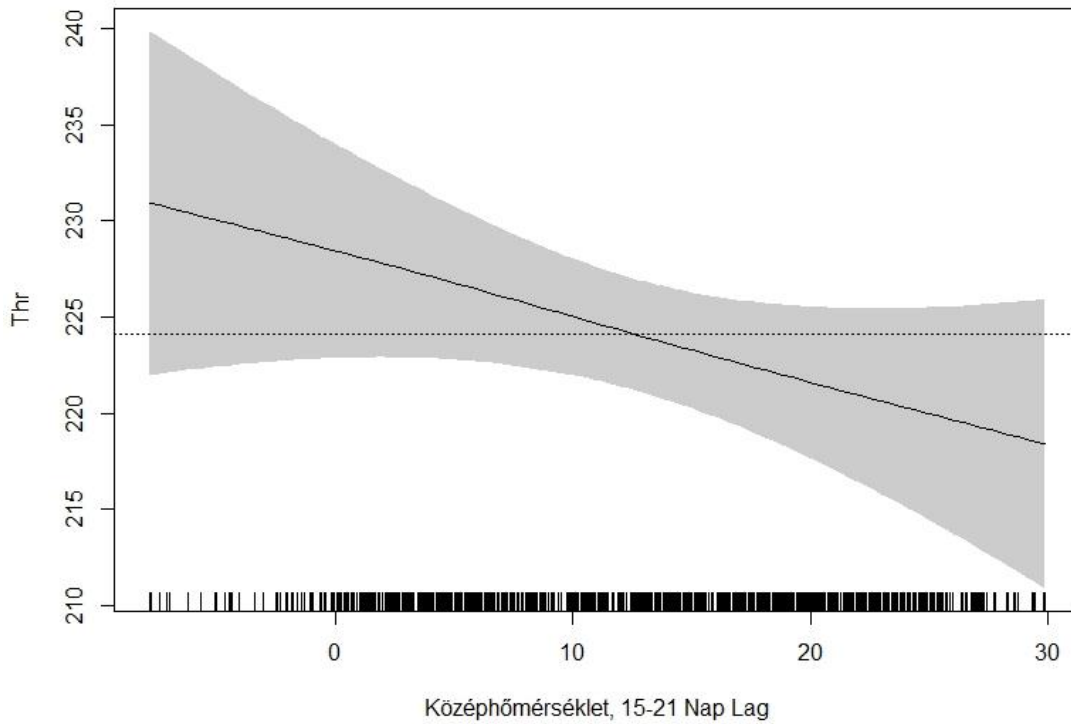
#### 4.4.2.3. Thr és atmosphericus paraméterek

A Thr labor érték összefüggést mutatott az átlagos napi középhőmérséklet (15-21 nap lag effect) és a légköri nyomás (1 nap lag effect) atmosphericus kondíciókkal (Táblázat 24.).

**Táblázat 24. A Thr és atmosphericus parameter értékek regressziós eredményei.**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F érték</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	0,00	0,000	0,535
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0,01	0,001	0,315
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0,01	0,000	0,300
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0,00	0,000	0,713
<b>Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag</b>	<b>0,86</b>	<b>0,366</b>	<b>0,029</b>
Napi hőmérséklet változás	0,00	0,000	0,838
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0,87	0,291	0,053
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0,19	0,025	0,246
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	0,01	0,001	0,401
Légköri nyomás	0,00	0,000	0,670
<b>Légköri nyomás, 1 Nap Lag</b>	<b>3,03</b>	<b>1,167</b>	<b>0,007</b>
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,763
Maximum Szél sebesség	0,64	0,172	0,112
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	0,00	0,000	0,463
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0,00	0,000	0,884
Páratartalom	0,01	0,000	0,641
Front	4,00	0,608	0,657
Fronthatás, 1 Day Lag	4,00	0,276	0,894
Fronthatás, 2 Day Lag	4,00	1,076	0,366
Fronthatás, 3 Day Lag	4,00	1,134	0,339

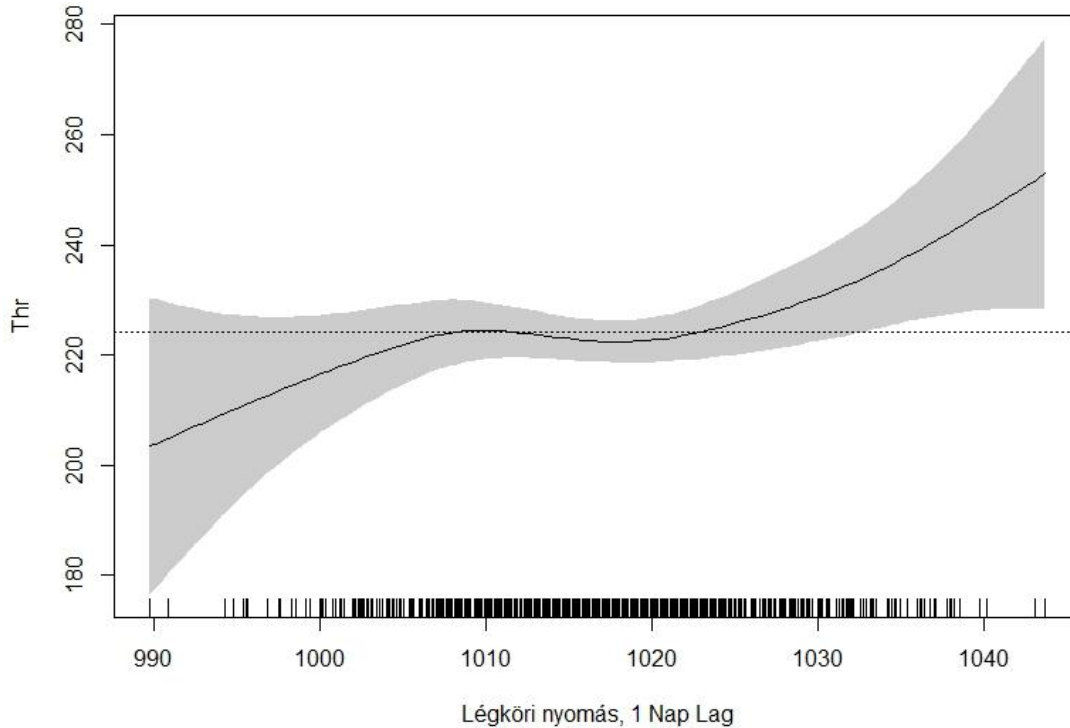
Magasabb hőmérséklet kondíció esetén a Thr értékek csökkenést mutattak (Ábra 21.).



†szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatot vonal az átlag Thr jelölésére szolgál.

**Ábra 21. A napi középhőmérséklet Thr-re való spline hatása (15-21 nap lag effect).**

Az 1010 és 1020 hPa légköri nyomás értéktartomány, egyfajta plató fázist jelentett a Thr értékek alakulásában. Azonban 1010 hPa érték alatt a Thr laborparaméter érték csökkenő tendenciája volt megfigyelhető, illetve ezzel ellentétben 1020 hPa értéktartomány felett Thr laborparaméter érték növekvő tendenciája volt detektálható (Ábra 22.).



†szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatot vonal az átlag Thr jelölésére szolgál.

**Ábra 22. A légköri nyomás Thr-ra való spline hatása (1 nap lag effect).**

A Thr és atmosphericus paraméterek kapcsolatára vonatkozó összes szignifikáns eredmény tekintetében a légköri nyomás erősebb hatást gyakorolt a Thr értékre, mint a hőmérséklet (Táblázat 25.).

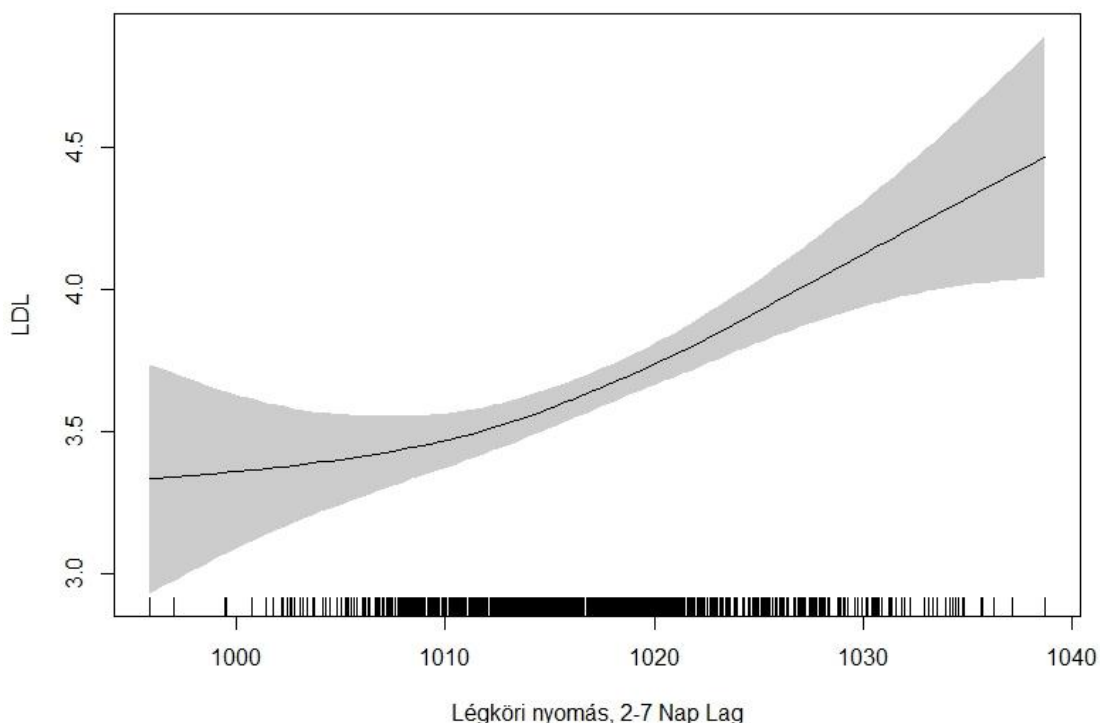
**Táblázat 25. Regressziós koefficiensek a napi átlag hőmérsékletre és légköri nyomásra vonatkozóan.**

Változó	Szakasz	Együttható	Standardizált		becsült df	p-érték
			együttható			
Középhőmérséklet, 15-21						
Nap Lag	-	-0,34	-0,03		0,86	0,029
Légkörnyomás, 1 Nap Lag	-	1,11	0,07		3,03	0,007

## 4.4.2.4. CV rizikót jelentő laborparaméterek és atmosphericus paraméterek

A CRP, LDH, INR, LDL, CHOL labor értékek szignifikáns összefüggést mutattak meghatározott atmosphericus parameter kondíciókkal (Táblázat 26.).

A laborparaméter értékek a napi hőmérséklet ingadozás, a napi átlaghőmérséklet és a légköri nyomás atmosphericus kondíciók hatásaira egyforma tendenciával változtak. Napi hőmérséklet ingadozás megléte esetén a CRP, LDH, INR, LDL, CHOL értékei emelkedtek. Alacsony hőmérséklet esetén a CRP, LDH, INR, LDL CHOL értékei szintén emelkedtek. Magas légköri nyomás esetén az előzőekben említett laborparaméter értékek növekedést mutattak. Front hatás (típustúl függetlenül) megléte esetén az INR és LDL laborparaméter értékek emelkedtek. A laborparaméterek és atmosphericus paraméterek kapcsolatára vonatkozóan az összes szignifikáns eredmény alapján a légköri nyomás és LDL paraméter között lévő összefüggés rendelkezik a legerősebb szignifikancia szinttel (Ábra 23.).



†Szürke mező jelölte a 95%-os időintervallumot. A szaggatott vonal az átlag LDL jelölésére szolgál.

**Ábra 23. A légköri nyomás LDL-re való spline hatása (2-7 nap lag effect)**

Változó	<i>becsült</i>		
	<i>szabadságfok</i>	<i>F-érték</i>	<i>p-érték</i>
<b>CRP</b>			
Középhőmérséklet	1,50	0,742	0,002
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	2,44	1,547	0,000
Maximum szélesség	1,36	0,879	0,004
Maximum szélesség, 2-7 Nap Lag	2,16	1,141	0,003
<b>LDH</b>			
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	1,27	0,807	0,004
Maximum szélesség	1,13	1,119	0,001
<b>INR</b>			
Középhőmérséklet	2,41	0,848	0,013
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	2,81	2,215	0,000
Napi hőmérséklet változás	1,55	0,641	0,016
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	2,27	1,491	0,000
Légköri nyomás	2,70	1,055	0,008
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	5,16	2,442	0,000
Maximum szélesség, 2-7 Nap Lag	0,99	0,457	0,022
Front	4,00	4,747	0,001
<b>LDL</b>			
Középhőmérséklet	3,19	1,736	0,000
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	2,79	2,016	0,000
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	4,78	1,156	0,031
Napi hőmérséklet változás	1,16	0,484	0,024
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	3,15	1,203	0,007
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	1,01	0,442	0,023
Légköri nyomás	2,40	2,600	0,000
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	1,39	0,578	0,016
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	1,55	3,475	0,000
Front	4,00	2,996	0,018
Front, 1 Nap Lag	4,00	2,723	0,028
<b>CHOL</b>			

Középhőmérséklet	1,80	0,903	0,003
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	2,10	1,235	0,000
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	2,31	0,864	0,015
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	1,55	1,301	0,000
Maximum szélesség, 2-7 Nap Lag	0,95	0,401	0,030

**Táblázat 26. A CV rizikót jelentő laborparaméterek és atmospherikus paraméterek regressziós értékei.**

#### 4.5. „E” vizsgálat

„E” vizsgálatunkban az atmospherikus paraméterek [hőmérséklet (°C), páratartalom (%), légnyomás (hPa), szélesség (km/h)] hatását elemeztük Bordeaux régióban, 2 éves időintervallumban (2012-2013), ACV kórképpel hospitalizált betegek (n:1357) körében. A vizsgálati időszakra vonatkozó atmospherikus paraméter kondíció jellemzőket a 27. táblázat tartalmazza.

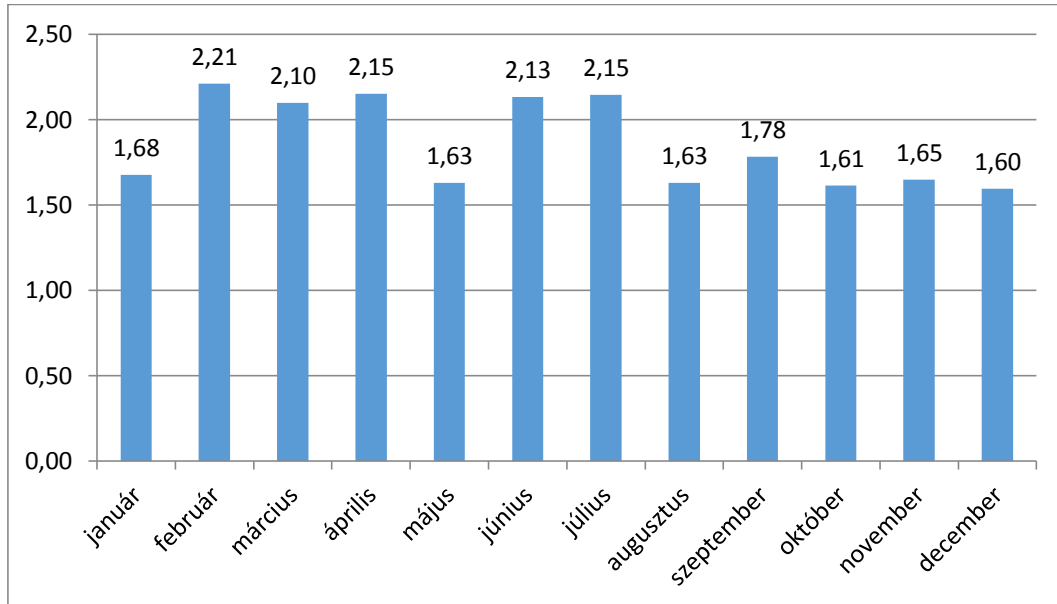
**Táblázat 27. Atmospherikus kondíció jellemzők Bordeaux régióban**

<i>Változó</i>	<i>Átlag</i>	<i>Szórás</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
ACV incidencia	1,86	1,44	0	8
Középhőmérséklet	13,62	6,67	-5,5	29,1
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	13,62	6,67	-5,5	29,1
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	13,62	6,32	-3,71	26,56
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	13,62	6,28	-3,29	26,41
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	13,62	6,28	-3,29	26,41
Napi hőmérséklet változás	8,83	3,84	1,30	20,50
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	9,15	4,75	1,30	44,00
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	9,13	3,02	2,20	24,17
Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag	9,13	2,92	2,89	23,04
Légköri nyomás	1017,82	8,12	987	1040,75
Légköri nyomás, 1 Nap Lag	1017,82	8,12	987	1040,75
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	1017,81	6,77	998,63	1034,86
Maximum Szél sebesség	37,58	13,19	13	91
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	37,58	13,19	13	91



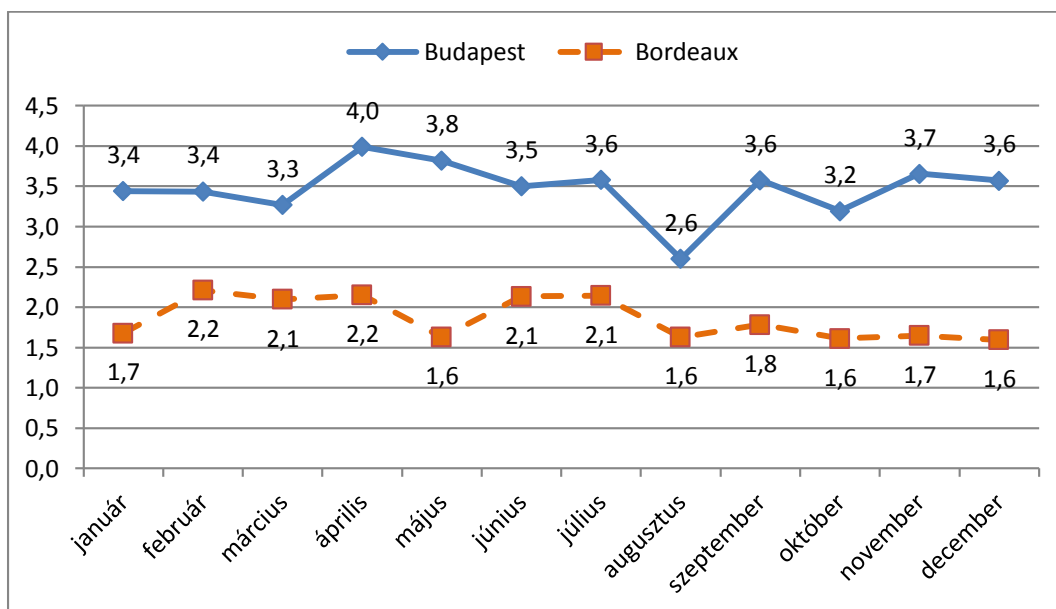
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	37,59	7,62	19,50	68,67
Páratartalom	72,69	11,34	40,75	99,50

A vizsgálati időintervallumban hospitalizált betegszámok megközelítően hasonló átlagos napi eloszlást mutattak az év adott hónapjaira vonatkozóan, tavaszi és nyári kiugró értékekkel (Ábra 24.).



**Ábra 24. Az ACV esetek napi átlagos száma havi lebontásban.**

Bordeaux-ban a vizsgált ACV kórképek morbiditási aránya alacsonyabb volt, mint Budapesten (Ábra 25.).



Ábra 25. Az ACV átlagos esetszáma havi lebontásban (Budapest, Bordeaux)

Bordeaux-ban és Budapesten a vizsgált beteg populáció demographiai profiljára vonatkozóan Khi-négyzet próbával vizsgálva, a budapesti és bordeaux-i betegek koreloszlása szignifikánsan különbözött egymástól [Budapest: átlagéletkor  $67.7 \pm 13.1$ ; átlagéletkor (férfi)  $66.5 \pm 13.0$ , átlagéletkor (nő)  $69.8 \pm 12.9$ ; Bordeaux: átlagéletkor  $66.9 \pm 17.7$ , átlagéletkor (férfi)  $64.6 \pm 15.6$ , átlagéletkor (nő)  $70.2 \pm 19.9$ ]. Bordeaux-ban és Budapesten a vizsgált beteg populáció major CV rizikótényező profilját tekintve a diabetezes és előző CV betegséggel rendelkezők aránya között nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés detektálható a két vizsgálati helyszín között. Jelentős esetszámbeli eltérés a hyperlipidaemia tekintetében volt detektálható. Bordeaux-ban 25,3%-al kevesebb volt a hyperlipidaemiával rendelkező betegek aránya (Táblázat 28). A Welch-próbák alapján a budapesti és bordeaux-i betegek között a hypertóniával és hyperlipidaemiával rendelkező betegek aránya szignifikánsan különbözött egymástól. (Táblázat 29).

**Táblázat 28. A vizsgált betegek individuális major CV rizikótényező profilja (Budapest, Bordeaux)**

	Budapest		Bordeaux	
	Esetszám	Arány	Esetszám	Arány
Éltkor				
18-55	662	17,4%	183	26,6%
56-65	980	25,8%	130	18,9%
66-max	2158	56,8%	374	54,4%
Totál	3800	100%	687	100%
Major rizikótényező				
hypertonia	2889	76,0%	455	66,0%
diabetes	1084	28,5%	173	25,1%
hyperlipidaemia	1959	51,6%	181	26,3%
előző CV betegség	1009	26,6%	188	27,3%

**Táblázat 29. A budapesti és bordeaux-i betegek koreloszlásának és major CV rizikótényező arányainak összehasonlítása**

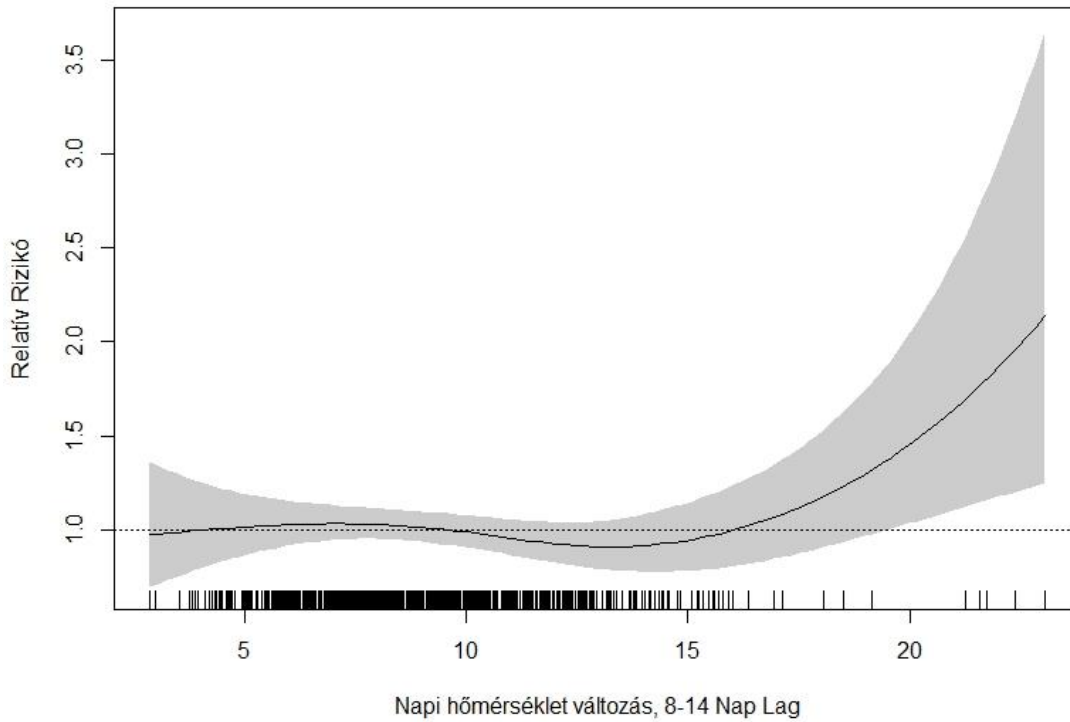
	Khi-négyzet érték	Szabadság-fok	p-érték
Éltkor	37,902	2	0,000
	t-érték	Szabadság-fok	p-érték
Major rizikótényező			
hypertonia	5,165	901,9	0,000
diabetes	1,757	965,0	0,079
hyperlipidaemia	13,500	1031,9	0,000
előző CV betegség	-0,418	947,3	0,675

A vizsgált atmosphericus paraméterek között Bordeaux-ban a hőmérséklet, a légköri nyomás és a szélesebbég meghatározott légköri kondíciói rendelkeztek esetszám emelő hatással (Táblázat 30.).

**Táblázat 30. Atmospheric frontok hatása az akut cardiovascularis betegsége esetszám alakulására.**

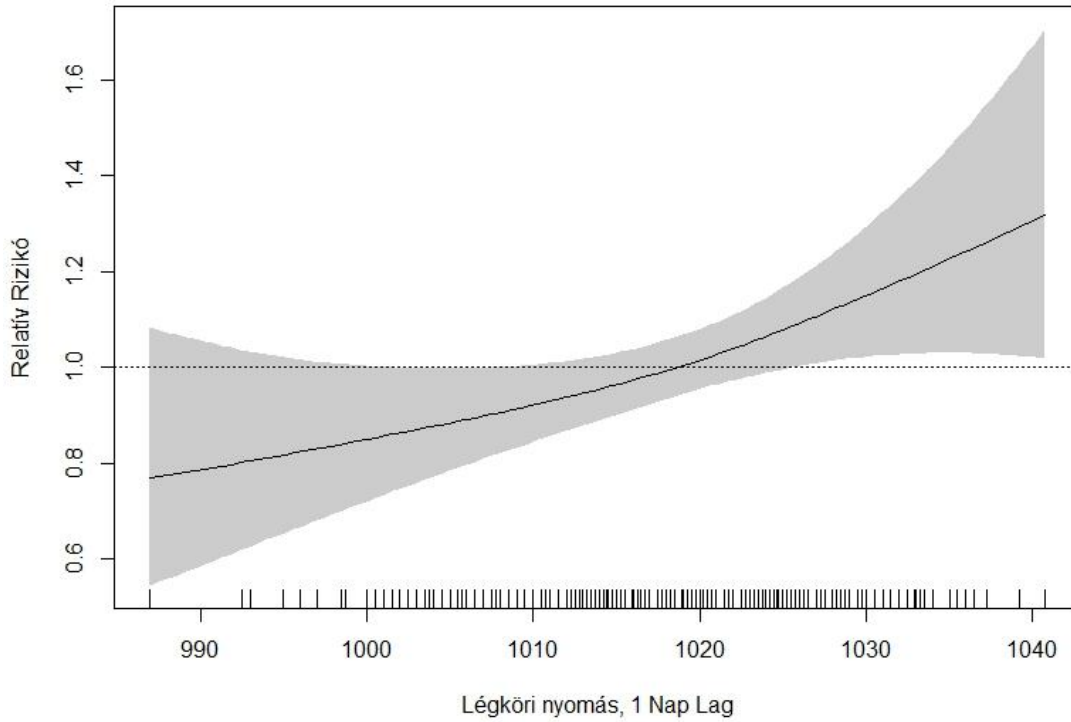
<i>Változó</i>	<i>Khí-négyzet</i>	<i>p-érték</i>
Középhőmérséklet	1.637	0.133
Középhőmérséklet, 1 Nap Lag	0	0.613
Középhőmérséklet, 2-7 Nap Lag	0	0.396
Középhőmérséklet, 8-14 Nap Lag	0.672	0.220
Középhőmérséklet, 15-21 Nap Lag	2.592	0.107
Napi hőmérséklet változás	0	1.000
Napi hőmérséklet változás, 1 Nap Lag	0	0.453
Napi hőmérséklet változás, 2-7 Nap Lag	0	0.734
<b>Napi hőmérséklet változás, 8-14 Nap Lag</b>	11.138	<b>0.004</b>
Légköri nyomás	0	0.547
<b>Légköri nyomás, 1 Nap Lag</b>	7.297	<b>0.004</b>
Légköri nyomás, 2-7 Nap Lag	0	0.580
<b>Maximum Szél sebesség</b>	4.86	<b>0.016</b>
Maximum Szél sebesség, 1 Nap Lag	2.282	0.083
Maximum Szél sebesség, 2-7 Nap Lag	0.805	0.191
Páratartalom	0	1.000
Nap (Hétfő)	3.963	<b>0.047</b>

Bordeauxban 17 °C hőmérsékleti érték felett bekövetkező, kifejezett hőmérséklet ingadozás hatására nőtt a relatív rizikótényező. A hatás 8-14 napos lag effect esetén volt detektálható. 17 °C alatti hőmérsékleten az RR értéke konstans maradt. 20 °C felett a hőmérséklet 1 °C emelkedése drasztikusan, akár 15-20%-al emelte az RR értéket. Bordeaux-ban a hőmérsékletingadozás jelentősen emelte az ACV betegségek hospitalizációs számát (Ábra 26.).



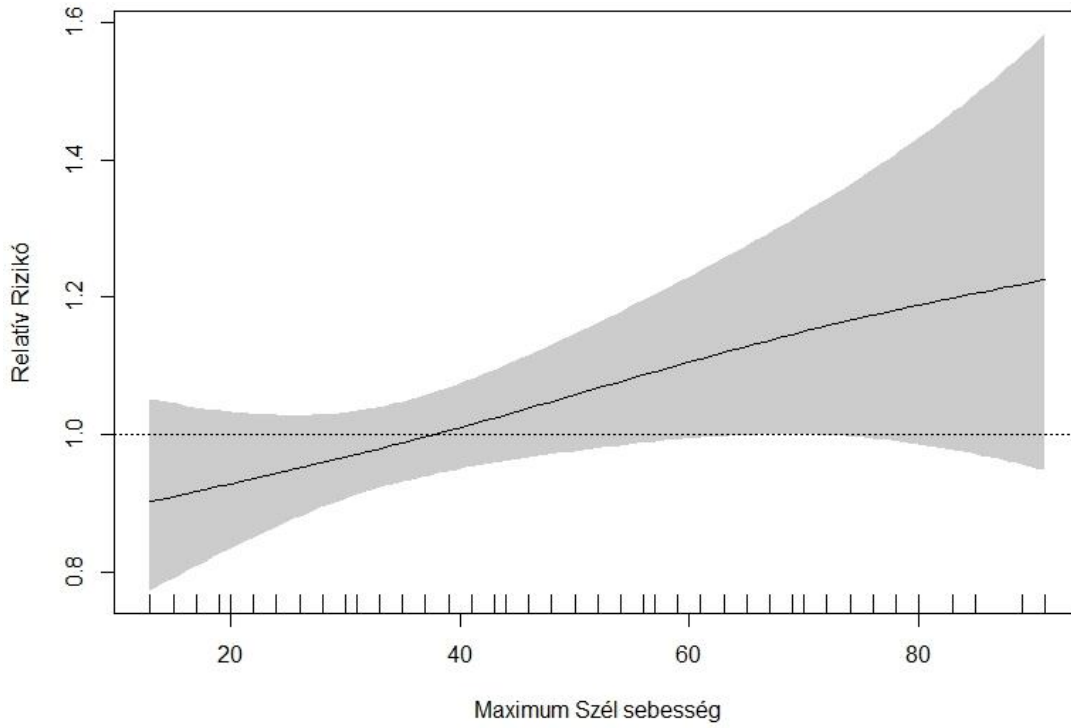
**Ábra 26. A napi hőmérséklet ingadozás hatása (8-14 nap lag) az RR értékre.**

A légköri nyomás emelkedése szintén növelte a relatív rizikót. A légköri nyomás alacsonyabb értékről való emelkedése, alacsonyabb mértékben emelte az RR értéket, mint a légköri nyomás magasabb értékről való emelkedése. 1000 hPa értékről való 1 hPa-os emelkedés 0,7%-al emelte a RR értéket, míg 1030 hPa értékről való emelkedése nagyobb mértékben, 1,5%-al emelte az RR értéket (Ábra 27.).



**Ábra 27. Atmosphericus nyomás (1 nap lag) hatása az RR értékre.**

A szélesség lineárisan hatott az ACV betegségek esetszám alakulására. 1 km/h értékű szélesség emelkedés 0,4%-al növelte a relatív rizikó értékét (Ábra 28.).



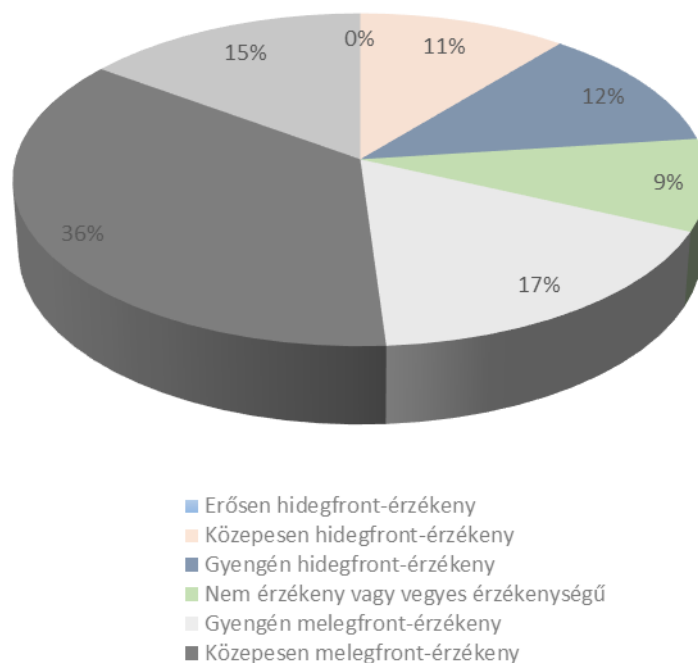
**Ábra 28. Maximum szélesebesség hatása az RR értékre.**



#### 4.6. „F” vizsgálat

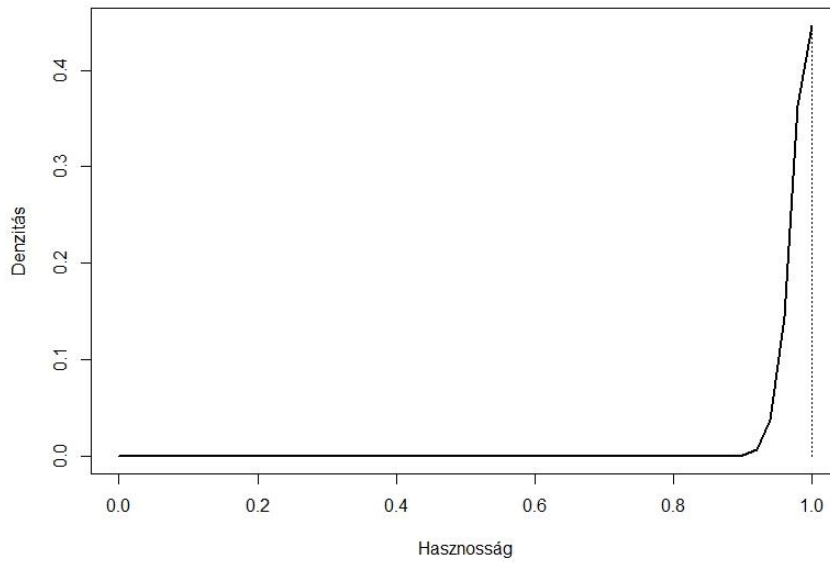
Vizsgálatunkban atmosphericus paraméter érzékenység kérdőíves vizsgálatát végeztük Bordeaux régióban. A vizsgálat ACV kórképpel hospitalizált betegek csoportjában történt, 2013.08.01.-2013-12.30. időintervallumában. A kérdőív kitöltésében 482 beteg vett részt. Az átlagos életkor 67,3 év (min.: 26, max.: 98). A megkérdezettek között, nemre vonatkozó eloszlásában férfiak voltak többségben, a válaszadók 62,86%-a (303 fő) férfi, 37,14%-a (179 fő) nő volt.

A Kérdő-féle frontérzékenységi vizsgálat az alábbi eredményeket adta: Erősen hidegfront-érzékeny: 0% (0 fő), Közepesen hidegfront-érzékeny: 10,9% (53 fő), Gyengén hidegfront-érzékeny: 12,0% (58 fő), Nem érzékeny vagy vegyes érzékenyséű: 8,9% (43 fő), Gyengén melegfront-érzékeny: 17,0% (82 fő), Közepesen melegfront-érzékeny: 36,0% (174 fő), Erősen melegfront-érzékeny: 14,9% (72 fő). (Ábra 29.)



**Ábra 29. Kérdő féle meteoroszenzitivitási teszt eredménye Bordeaux városára vonatkozóan.**

A kitöltött kérdőívekben a hiányzó válaszok aránya nagyon alacsony volt (1,6%). A 482 betegnek összesen 24 100 db kérdésre kellett választ adnia, ebből 385 db kérdés maradt megválaszolatlan. Ez az érték a kérdőív kitűnő alkalmazhatóságára utalt. A megfigyelt hasznosság érték nagyságát a Kernel-féle denzitás görbe is mutatja. (Ábra 30.)



**Ábra 30. Kernel-féle denzitás görbe, a megfigyelt hasznosság érték.**

## 5. Megbeszélés

*„Jellemünk megismerésével párhuzamosan meg kell ismerni testünk természetét is... az anyag, melyből készült, rokonságot tart a földdel, a vízzel és a csillagokkal is: a testben van valami örök...” Márai Sándor*

### 5.1. Vizsgálati eredményeink megbeszélése.

A CV betegségeken belül az acut megbetegedések rendelkeznek a legdrámaibb mutatókkal [71]. A morbiditási arányszám 100 000 főből 300, AMI esetén [72]. A kutatásomban vizsgált egyéb ACV kórképekre vonatkozó incidencia 100.000 lakosra vonatkoztatva az alábbiak szerint alakul. Az incidencia pulmonalis emboliában (PE) 29-78, vénás thromboemboliában (VTE) 45-117, arteria aneurisma (AA) és dissectio (AD) esetén 10,4 és 2,5-3. Ezeknél az acutan kialakuló betegségeknél fordul elő leginkább, hogy a már eleve valamilyen téren diszfunkcionálisan működő CV rendszerben, valamely külső inger behatására, ezen CV diszfunkcionalitás elér egy olyan ingerküszöb értéket, mely már acut betegségként manifesztálódik. Ilyen külső behatások lehetnek az atmosphericus paraméterek is, melyek mintegy utolsó trigger faktorként elősegítik a betegségek kialakulását. Ezért a CV betegségeken belül az acut megbetegedésekre vannak leginkább negatív hatással az atmosphericus paraméterek. Ennek okán kutatásomban az AMI, PE, AAR, AD, véna embolisatio és vénásthrombosis, artériás embolia és thrombosis acut kórképeinek az atmosphericus paraméterekkel való korrelációját vizsgáltuk [73, 74].

Az egyes CV kórképekre vonatkozóan vizsgáltuk, hogy az atmosphericus paraméterek eltérő mértékben hatnak-e a különböző ACV betegségekre. Eredményeink alapján elmondható, hogy egyedül az AMI kórképre volt erősebb hatással a napi hőmérséklet ingadozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ), azonban ezen kívül nem mutatható ki atmosphericus paraméterek hatásaira vonatkozó eltérés a vizsgált acut megbetegedések között. Ez arra enged következtetni, hogy az ACV kórképekben trigger szerepet tölthetnek be a légköri paraméterek.

A légköri paramétereken keresztül a klímaváltozás hatása egy hosszútávon változó légköri kondíciót jelent, ami a klíma által létrehozott éghajlati viszonyokat eredményezi.

A klímaváltozás hatására változik a napi szinten érzékelhető időjárás is, mely egy napról-napra változó atmoszferikus kondíciót jelöl. A klímaváltozás direkt úton történő egészségügyi hatásai az atmoszferikus paramétereken keresztül érvényesülnek, melyek közvetlenül hatnak az emberi szervezetre és közvetlen morbiditási és mortalitási hatással rendelkezhetnek. A direkt, atmoszferikus paraméterek útján történő klímaváltozás hatások vizsgálata háttérbe szorul. Napjainkban a legtöbb globális klímaváltozási rizikó menedzsmenttel foglalkozó tanulmány a klímahatás indirekt úton kialakuló betegségeivel foglalkozik, mely leginkább a vulnerabilis, fejlődő országok népességét érintik. Indirekt úton bekövetkező klimatikus egészségügyi hatások kialakulása a levegő, ökoszisztéma, víz, mezőgazdaság, táplálék, infrastruktúra és megélhetés minőségi és/vagy mennyiségi megváltoztatásán keresztül történik. Azonban nem szabad háttérbe szorítani azt a fontos tényezőt, hogy a direkt klimatikus hatások az atmoszferikus paramétereken keresztül mindennapi fenyegetést jelentenek. Ráadásul az atmoszferikus paraméterek hatásai nem csak a fejlődő országokat érintik, a fejlett országoknak szintén nagy veszélyforrást jelentenek.

Az atmoszferikus paraméterek lehetnek a szervezetre ható rövid távú klímaváltozás hatások és hosszú távú klímaváltozás hatások is. Rövidtávú hatásokat az extrém időjárási körülmények gyakoribb előfordulása okoz, hosszú távon pedig a szezonálisban megjelenő szélsőséges hőmérsékleti értékű napok számának növekedése okozhat problémát. Az irodalmi adatokkal összhangban, vizsgálatunk szezonális incidenciát mutatott az ACV betegségekre vonatkozóan [75-82]. A morbiditási szám csúcsa december hónapra volt tehető, míg a legalacsonyabb esetszám augusztus hónapban jelentkezett. Különböző szélességi körön lévő országokban a szezonális évszakonkénti jellemzői eltérőek [76]. Kutatásunk magyarországi vizsgálati területére vonatkozóan a szezonális tavasszi és téli esetszám emelkedést mutatott.

A klímaváltozás egy globális szinten ható felmelegedést okoz. A NASA Goddard Institute for Space Studies (GISS) hőmérséklet analízise kimutatta, hogy a 2017-es globális átlaghőmérséklet 1.62 Fahrenheit-tel (0.90 °C-al) melegebb volt, mint az 1951 és 1980 közt mért középhőmérséklet. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az átlag napi hőmérséklet 1 °C-os emelkedése, 1,2%-os emelkedést eredményezett az ACV hospitalizációs számban, 5-15 °C-os tartományban. Az adott napon magasabb hőmérsékleti értékről való emelkedés, illetve, amennyiben a megelőző napon hideg

atmosphericus kondíció érvényesült (1 napos lag effect), nagyobb mértékű növekedés volt megfigyelhető a hőmérséklet emelkedés hatására bekövetkező esetszám emelkedésben.

Számos vizsgálat foglalkozott a magas hőmérséklet egészségügyi hatásaival [83-86]. A PHEWE project (Assessment and prevention of acute health effects of weather conditions in Europe), 10 évet felölelő (1990-2000) kutatása során, melyben 17 város vett részt, megállapította, hogy az extrém meleg szignifikánsan emelte a nyáron előforduló CV mortalitási arányszámot [87]. Az EuroHeat project, mely 9 városban vizsgálta a mortalitási arányszámot, 1990-2004 között szintén kimutatta az extrém meleg mortalitás emelő hatását [88]. Ezen eredményekkel összhangban kutatásunkban az extrém meleg időjárás szintén CV rizikófaktornak bizonyult. Eredményünk interakciós atmosphericus kondícióban érvényesült. Magas hőmérséklet esetén ( $30\text{ }^{\circ}\text{C}\leq$ ), és ezzel egyidejűleg magas páratartalmú ( $40\%\leq$ ) atmosphericus kondíció esetén nőtt az ACV hospitalizációs szám. Magas hőmérsékleten bekövetkező pathophysiologias változások következményeként emelkedhet az ACV morbiditás. Extrém meleg hatására a keringés redisztribúciója következik be [89]. Emelkedik a szívfrekvencia és a perctérfogat [90]. Magas hőmérséklet esetén csökkent a jobb pitvari nyomás, az átlagos pulmonális artériás nyomás, az aorta átlagos nyomása, illetve megközelítően 52%-al a teljes perifériás rezisztencia [91]. Extrém meleg időjárás esetén hipotenzió és tachycardia kialakulása valószínűsíthető. A legszélsőségesebb esetekben végszervi elégtelenség és hősokk-fehérje termelés alakul ki, melyek a cardiogen sokk előfutárai [92]. Meleg atmosphericus kondíció esetén a plazma térfogatának csökkenése, a túlzott mértékű izzadás, a vvt és fvs, valamint a thr megnövekedett szintjei prothromboticus állapothoz vezetnek [93]. Melegben az INR érték szintén emelkedést mutat, a haemorrhagias betegségek száma nő [94]. Extrém melegben, az izzadás során kialakult elektrolit veszteség a szívizom működésbeli eltéréseit eredményezheti [95]. A meleg kondíció hatására történő kiszáradás a vér viszkozitásának emelkedéséhez vezet [96]. Csökken a véráramlás sebessége, mely hatásra vénás stasis alakul ki, fokozva a thromboembolias kórképek kialakulásának kockázatát [97,98]. A klímaváltozás által okozott hőmérsékleti extrémítások, a hőmérséklet szélsőséges tartományokban való mozgása jelentős CV rizikótényező. Az extrém hőmérsékleti események az atmosphericus circulatio szokatlan mintázatával magyarázhatóak. Napjainkban a klímaváltozás hatására már olyan

megváltozott mértékű, extrémebb, atmosphericus paraméterhatásoknak van kitéve a szervezet, melyek az adott életteret biztosító régióra nem voltak jellemzőek. Az emberi szervezet adaptálódott az adott életterére jellemző atmosphericus tényezőkhöz, azonban a klímaváltozás hatására az adott lakóhely régiójára nem jellemző atmosphericus extrémítások, illetve változások trigger faktorként emelhetik az ACV betegségek számát, mivel ezen relatíve hirtelen kialakult hatásoknak még nem mindegyikéhez jött létre megfelelő adaptációs készség. Ezáltal az atmosphericus kondíciók hirtelen változása jelentős CV rizikótényezőnek számíthat. McArthur és mtsai. szerint a meteorológiai tényezők változékonysága legalább annyira fontos rizikótényező, mint az abszolút értékük [99]. A hőmérséklet változása emelheti az ACV morbiditási számot [100-103]. Ezt a megállapítást kutatási eredményeink is alátámasztották, mely szerint 1 ° C-os hőmérséklet ingadozás, 3%-al emelte a morbiditást. A napi hőmérsékletváltozás 5°C-nál magasabb értéken, 15,8%-os növekedést eredményezett a napi ACV hospitalizációs számban. Vizsgálatunk azt is megállapította, hogy a hőmérsékletváltozás CV hatása szezonálitástól függetlenül érvényesül. A hőmérséklet mellett, kutatásunkban a légköri nyomás és szélesség változása is emelte a morbiditási számot. A légköri nyomás 1hPa-os változása és a szélesség (90km/h <) 1 km/h-ás változása, 1%-al emelte az esetszámot. Egyes kutatások a légköri nyomás esetszám emelő hatását már bizonyították [104-106]. Kutatásunkban a magas légköri nyomás (1015hPa<) CV hatása igazolódott. Minél magasabb volt a légnyomás, annál nagyobb volt a morbiditási szám. A légköri nyomásváltozás olyan dinamikus erőnek számító külső hatás, mely az erek falára hatva emelheti a plaque ruptura kockázatát. [107].

Az egyes atmosphericus paraméterek változásai és CV hatásainak kialakulása között egy meghatározott idő intervallum („time lag”) detektálható. Moghadamnia és mtsai. meta-analysis vizsgálata alapján, a lag effectre vonatkozóan, a különböző szélességi körökön végzett kutatási eredmények eltérőek, melyek 1-25 napot is magukba foglalhatnak [108]. Kutatási eredményeinkben Magyarországra vonatkozó 1-21 napig terjedő time lag effecteket sikerült meghatároznunk adott atmosphericus paraméterek CV hatására vonatkozóan.

A szakirodalomban eddig megjelent kutatások többsége a különböző atmosphericus paramétereket külön, abszolút értéküket figyelembe véve, egyedi tényezőként vizsgálta a CV betegségekkel való összefüggésben. Ezzel szemben azonban az időjárási hatásokat

nem lehet egyértelműen csak az egyes atmosphericus paraméterekkel különállóan magyarázni. Kutatásom egyik alap hipotézise volt, hogy az időjárás CV hatásait nem lehet csak az atmosphericus paraméterek egyedi, különálló hatásával magyarázni [109] A légkör egy komplex, több paraméter által meghatározott rendszer együttese, ezért kutatásomban az atmosphericus paramétereknek az együtthatását is vizsgáltuk. Vizsgálati eredményeink bizonyították, hogy az atmosphericus paraméterek complex interakciói emelik az ACV betegségek morbiditási számát. Eredményeink alapján komplex interakciós hatások formájában új atmosphericus kondíció típusokat határoztunk meg, melyek emelték az ACV betegségek számát. Három interakciós atmosphericus kondíció komplexet határoztunk meg, mely atmosphericus kondíciók esetén emelkedett az ACV hospitalizációs szám: 1. magas hőmérséklet ( $30\text{ }^{\circ}\text{C}\leq$ )+magas páratartalmú ( $40\%\leq$ ) 2. hőmérsékletváltozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ )+ páratartalom változás ( $40\%\leq$ ) 3. hőmérsékletváltozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ )+ páratartalom változás ( $40\%\leq$ )+ szélváltozás ( $2\text{ m/s}\leq$ ).

Ezeknek az atmosphericus kondícióknak az egyidejű megléte emelte adott napon az ACV morbiditási kockázatot. Az atmosphericus paraméterek változása és interakciója egy adott ingerküszöb érték felett már tünetekben és ACV betegségek kialakulásában manifesztálódhat. Az interakciós hatásokon belül a szél és pára több úton is kifejtheti CV hatását. Alacsony páratartalom esetén belégzéskor nedvességvesztés következik be, a vérből folyadék vonódik el, mely által a vér viszkozitása fokozódik. Mindemelett a páracsepp belégzése kondenzációs felület, mely elindíthatja a koagulációs kaszkádot, ezáltal fokozva a thromboembolias kórképek kialakulásának kockázatát [110,111]. A szélhatás a bőrben lévő receptorokra folyamatosan ható mechanikus inger jelent, leginkább ezért a hőszabályozásra hat. Kimutatták, hogy 9-10 nappal egy erős szélvihar betörése után a mélyvénás thrombosis eseteinek száma emelkedik [112]. A globális klímaváltozás hatására a jövőben a szélviharok kialakulásának száma és erőssége is nőni fog.

Vizsgálatunkban az interakciós atmosphericus kondícióhatás, 27,2%-al emelte a napi ACV hospitalizációs számot. A detektált hatás szezonalitástól függetlenül érvényesült. Kutatási eredményeink alapján a hőmérsékletváltozás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ), a páratartalom ( $75\%<$ ) és a szélesség ( $90\text{ km/h}<$ ) önmagukban is emelték az ACV hospitalizációs számot. Azonban az egyes atmosphericus tényezők, interakciós hatáson belül, erősebb CV rizikótényezőnek bizonyultak. Ezért a jövőben az individuális hatások figyelembe vétele

helyett, az orvosmeteorológiai előrejelző rendszereknek a komplex interakciós hatás meglétére ajánlott hangsúlyt fektetni.

Az ember a homioi term fajokhoz tartozik. A thermoreguláció biztosítja a szervezet megfelelő hőmérsékletét, eutermikus egyensúlyát, mely a szervezetben végbemenő élettani folyamatok számára szükséges. A szervezet maghőmérséklete nyugalmi körülmények között átlagosan 36,5-37,0 °C között van. A szervezet hőérzetét azonban több atmosphericus paraméter együttesen határozza meg. Az atmosphericus thermo – komplex, azon atmosphericus paraméterek összessége, melyek a szervezet thermoregulációját leginkább befolyásolják. Ezek a paraméterek a hőmérséklet, a rövid- és hosszuhullámú sugárzás, a szél és a pára. Az atmosphericus thermo komplexet képező paraméterek közül három szerepel az általunk meghatározott atmosphericus interakciós kondíció típus hatásban. Ezáltal feltételezhetjük, hogy az interakciós hatás alapjául a thermoreguláció megváltoztatása szolgál.

Az atmosphericus paraméterek interakciós hatásai mellett, a légkör legnagyobb komplexitással rendelkező tényezője a fronthatás. Fronthatás ideje alatt, több atmosphericus tényező egyidejű változása figyelhető meg. Mivel a szervezetre eredményeink alapján is leginkább az időjárás változása és interakciós hatása hat, ezért feltételeztük, hogy az ACV betegségekre leginkább hatással bíró atmosphericus minor rizikótényező a front. Kiterjedt nagy területek viszonylatában a meteorológiai elemek (hőmérséklet, légnyomás, ionizáció, stb.) állapota sokszor azonos. Ezeket az adott területeket, melyek huzamosabb időn át egységes egészként vonulnak légáramlások hatására, légtömegnek nevezzük. A légtömegeket csoportosíthatjuk hőmérsékletük szerint. Amely önmagához képest hűvösebb környezetben helyezkedik el, meleg légtömegként, mely önmagához képest melegebb környezetben helyezkedik el hideg légtömegként jelölendő. A légköri front különböző termodinamikai tulajdonságú, legtöbbször különböző hőmérsékletű légtömegek közötti határfelület [113]. A frontok tehát különböző légáramlások mentén jönnek létre, mely légáramlások nyomási maximumok és minimumok körül alakulnak ki. Ezen légáramlási viszonyokon belül ciklonnak nevezzük a zárt, alacsony nyomásértékű izobárikus területeket, melyekben a középpont felé a légnyomás csökken. A ciklonok a hideg és meleg levegő találkozásának helyén gyorsan áramló levegőörvények. Anticiklonok a zárt magasnyomású izobárikus területek, melyekben a légnyomás a középpont felé nő. A ciklonok nagy kiterjedésű



képződmények, melyek akár 1-2 millió négyzetkilométernyi területűek is lehetnek. A frontok ciklonokban jönnek létre. A folyamat során két fejlődési szakaszt lehet elkülöníteni. Az első stádiumban, a fiatal ciklon középpontján áthaladó fő front, a ciklon elülső részében melegfront, hátoldalán hidegfront jellegű. Ekkor a ciklonban frontvonallal elválasztva hideg és meleg szektor különíthető el. A második stádiumban a hideg és melegfront összezáródik. Az anticiklonoknak fronteloszlató hatásuk van. Az anticiklon középpontjától kifelé áramlik a levegő, ez a magasból pótlódik, melynek hatására az anticiklon belsejében leszálló mozgás keletkezik. Ennek a folyamatnak felhőoszlató hatása van. Az anticiklon biztosítja a frontmentes meteorológiai állapotot, az adott térségben élők számára azt az időjárási viszonylatot, melyet legkedvezőbbnek érzékelnek. A frontátvonulás során a nagyobb kinetikus energiájú légtömeg kiszorítja a kisebb kinetikus energiájút. A frontok leegyszerűsítve tehát hideg és meleg légtömegek nagy sebességgel történő egymáshoz való ütközése során jönnek létre, melyek gyors változást okoznak a levegő hőmérsékletében, légköri elektromosságban, ionizációjában és légnyomásában.

A különböző típusú frontok, kutatásunk által is vizsgált ACV betegségekre és major CV rizikótényezőkre tett hatásaira vonatkozóan csupán egy vizsgálat szerepel a nemzetközi szakirodalomban [114]. Kutatásunk újszerű megközelítésben, az atmosphericus paraméterek mellett külön vizsgálta a frontok hatását, melyben 5 különböző típusú front jelleg (anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, occlusios front hatás, stacionarius fronthatás) CV hatását vizsgáltuk. A fronttípusokba való besorolásának alapja, hogy az adott frontfelület mely légtömeg irányába való elmozdulása történik. Melegfront esetén a meleg levegő sebessége nagyobb, fajsúlya pedig kisebb, mint a hideg levegőé, ezért a frontálzóna elmozdulása során felsiklik a sűrűbb, hideg levegőtömegre. A folyamatot felsiklási frontnak is nevezik. Hidegfront esetén a hideg levegő sűrűsége nagyobb, ezáltal a hideg levegő a meleg levegő alá siklik és felemeli azt, ezért a hatást betörési frontnak is nevezik. Abban az esetben, ha a hidegfront gyors mozgása miatt utoléri a melegfrontot, miközben a két front közötti meleg levegőt a magasba emeli, elzárva azt a talajtól, occlusios front alakul ki. Meleg és hideg frontok légköri paraméter jellemzőinek összehasonlítása a 31. táblázatban került összefoglalásra.

**Táblázat 31. Hideg és meleg front atmosphericus paraméter jellemzői.**

<b>HIDEG front</b>		<b>MELEG front</b>
hidegebb	<b>érkező levegő hőmérséklete</b>	melegebb
csökken	<b>hőmérséklet változása</b>	emelkedik
emelkedik	<b>légnomás változása</b>	csökken
meleg	<b>emelkedő levegő</b>	meleg
gyors (betörési)	<b>emelkedés jellege</b>	lassú (felsiklás)
gomolyfelhő és zivatarfelhő	<b>lebegő csapadék</b>	fátyolfelhő, rétegfelhő
zápor,zivatar	<b>hulló csapadék</b>	eső, szemerkélés
front mögött	<b>csapadékszóna helyzete</b>	front előtt
50-70 km	<b>csapadékszóna szélessége</b>	300-400 km
kisméretű, negatív töltésű ionok (anionok)	<b>légköri ionizáció</b>	nagyméretű, pozitív töltésű ionok (kationok)
ciklonban (hátoldal)	<b>előfordulás</b>	ciklonban (elől)
gyors	<b>sebessége</b>	lassú

A fronttípusok egyedi jellemzőiből is jól látszik, hogy a fronthatások az individuális atmosphericus paraméterek markáns állapot változásait okozzák. A legjelentősebb légköri változás hidegfronti kondíció esetén történik, mely során a hideg levegő erős betörési frontként érkezik, gyors légköri kondíció változást okozva, ami által a CV rendszer adaptációs képessége terhelődik jelentős mértékben. Hidegfrot átvonulás a nyomás jelentős emelkedésével, a szélirány és szélesebbég gyors változásával, illetve a hőmérséklet jelentős csökkenésével jár. Vizsgálatunkban ezeknek a különálló atmosphericus állapotjelzők változásainak CV hatása igazolódott a légkör individuális és komplex hatásaira vonatkozóan egyaránt. Ezekkel az eredményeinkkel összhangban a fronthatás vizsgálatoknál, ezeket az atmosphericus jellegeket hordozó hidegfronti hatás

bizonyult ACV esetszám emelő tényezőnek. Hidegfronti hatás esetén 9,5%-al nőtt az esetszám.

Hidegfront betörés esetén a különböző hőmérsékletű légtömegek gyors cserélődése során, a levegő elektromágneses terének változása is végbe megy. Hidegfronti atmosphericus kondícióban a légkör elektromos állapotára 3 Hz-es mágneses hullám jellemző. Az esetlegesen létrejövő viharok során lévő légtömegcsere, illetve villámlás következtében kialakuló töltéscsere révén elektromágneses sugárzás ún. szferikusz jön létre [115]. Mindemellett a légköri ionizációt tekintve hidegfront esetén anion túlsúly figyelhető meg. Ezen tényezők hatására fokozódik a sympathicus idegrendszeri aktivitás [11]. A noradrenerg aktiváció hatására nő a szív frekvenciája, kontraktilitása és ingerületvezetési sebessége. Nő a perifériás vascularis rezistencia és a vérnyomás. Mindezek mellett a betörési front hatás legmarkánsabb atmosphericus jellemzője a hideg levegő kondíciójának hatása.

A klímaváltozás hatására az extrém hideg időjárások gyakoriságának előfordulása jelentős mértékben nő. A globális klímaváltozás hatásaival kapcsolatban a tanulmányok nagy része az emelkedő globális hőmérsékleti tendenciára fókuszál, mindemellett azonban számos vizsgálat eredménye bizonyította, hogy az extrém hideg előfordulásának intenzitás növekedése szintén klímaváltozáshoz kapcsolódó tendencia. A hideg atmosphericus kondíció CV rizikótényező hatással bír. A nemzetközi MONICA project (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) az első nagyszabású vizsgálatok közé tartozott, melyben CV rizikótényezőként mutatták ki a hideg atmosphericus paramétert. A project keretén belül, Németországban kimutatták, hogy 5 napon belüli 10 °C-os csökkenés 2%-al emelte az AMI kialakulásának kockázatát. A MONICA project Lille-ben készült kutatási része kimutatta, hogy a 10 ° C-os hőmérséklet csökkenés 13%-al emelte az ACV esetszámot [116]. Az Eurowinter projectben (Eurowinter study of eight European regions), mely szintén jelentős, 8 országban zajló kutatás, megállapították, hogy az enyhébb téli időjárással rendelkező országokban, a téli hőmérséklet csökkenés növeli jelentősen a CV morbiditást és mortalitást [117]. A thromboembolias kórképekre vonatkozóan szintén több tanulmány írt le morbiditási és mortalitási adatokra vonatkozóan téli esetszám emelkedéssel járó szezonálisitást [118-122]. Télen 14%-al nagyobb az esélye a thromboembolias morbiditást előfordulásának. A VTE előfordulási arány megközelítően 20%-al magasabb január

hónapban [123]. Az AAR és AD kórképekre vonatkozóan szintén téli esetszám emelkedés jellemző [124-132].

A hideg atmosphericus paraméter bizonyított pathophysiologiás változásokat okoz, melyek CV rizikó faktorként értékelhetőek. Hideg hatására a plazma catecholamin szint emelkedik, nő az EPI és NE szint is. Egy minden évszakra kiterjedő követéses vizsgálatban kimutatták, hogy a plasma catecholamin szintje januárban mutatja a legmagasabb és nyáron a legalacsonyabb értéket. A vasopressin szintén emelkedő értéket mutat és nő a renin-angiotenzin rendszer aktivitás is [133]. Alacsony hőmérsékleten a sympathicus idegrendszer aktivációja következik be [134,135]. Nő a vérnyomás és a szív frekvencia, a szív kontraktilitása fokozódik, a szív relaxációs rátája emelkedik, a perifériás vasoconstrictio fokozódik és a perifériás vaszkuláris rezisztencia nő. Woodhouse és mtsai. kimutatták, hogy hidegben a vérnyomás erős szignifikáns emelkedést mutat. 1 °C hőmérséklet csökkenés hatására, 1,3 Hgmm-es vérnyomás emelkedést detektáltak a systoles és 0,6 Hgmm-es emelkedést a dyastolés vérnyomásértékekben [136]. A vérnyomás szabályozása egy komplex több útvonalon történő folyamat, mely finoman szabályozott komplex mechanizmusban, a hideg több ponton is hatással lehet a vérnyomás emelkedésére. Az előbbieken említett catecholamin szintemelkedés okán létrejövő sympathicus idegrendszeri aktiváción kívül, számos egyéb hideghatásra változó faktor szinteken keresztül is létrejöhet a vérnyomás érték emelkedése. Alacsony hőmérsékleten a PPET-1 szintje és receptorának expressziója egyaránt nő, mely a vascularis endothelialis sejtek által termelt legerősebb vasoconstrictor peptid [137]. Ez a peptid kifejezett pulmonaris hypertensiot okozhat. Hideg hatásra az endothelialis NOS nitrogen oxid szintáz szintje és ezáltal a NO biohasznosulása is csökken, mely endothelialis vasodilatátor diszfunkcióhoz vezethet és következményképpen hypertoniához [138]. Kimutatásra került, hogy a plasma aldosteron szint 59%-al emelkedett a téli időszakban [139]. Hidegben a serum cholesterol szint szintén emelkedik, mely erős összefüggést mutat az endothelialis diszfunkcióval és a csökkent NO biohasznosulással [140]. A SEASONS study kimutatta, hogy téli időszakban a body mass index (BMI) is jellemzően nő, mely tovább fokozza a cholesterol szint emelkedését, illetve alacsony hőmérsékleten, alacsonyabb a fizikai aktivitás is, mely szintén cholesterol emelő hatással bír [141]. Alacsony hőmérsékleten hormonális változások is megfigyelhetőek. A thyreoid hormon szintek változást mutatnak, mely

során a T3, T4 szint csökken és a TSH érték emelkedik [142]. A hormon növeli a myocardialis inotropiát és a szívfrekvenciát, illetve dilatálja a perifériás artériákat. A hormon szint növekedése fokozza az arrhythmia kialakulásának kockázatát. A thyreoid hormon túlzott mértékű deficienciája CV betegségeket okoz és súlyosbíthatja a már esetlegesen meglévő negatív CV kondíciókat.

Hideg időszakban a respiratoricus infekciók száma szintén nő. Epidemiológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a légúti fertőzést okozó Chlamydia pneumonia, Helicobacter pylori és az influenza vírus jelentős szerepet játszanak az atherosclerosis kialakulásában. Acut myocardialis infarctusos betegek, valamint a krónikus koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél magasabb a Chlamydia antigének titer értéke. Mindemellett a tachycardiával és a megnövekedett cardialis output-al járó fertőző állapotok fokozott stresszt okoznak az atheromatosus plakkban, mely vulnerabilis plakk esetében acut szív- és érrendszeri morbiditást okozhat [143,144,145].

Téli időszakban a Dorno-sugárzás (ultraibolya B sugárzás) jelentősen csökken, ezért csökken a D-vitamin szint is. Az 1,25 (OH) 2D közvetlen hatással van a myocardiumra, szabályozza a renin-angiotenzin rendszert, szabályozza a mellékpajzsmirigy hormon kiválasztását, és modulálja az inflammatoricus és haemostaticus rendszert. Hiányában emelkedik a CV betegségek kialakulásának kockázata [146-148]. Kimutatásra került, hogy a napsugárzás mértékének hatása van a HDL szintre is. Az alacsony napsütötte órák száma összefüggést mutat alacsony HDL-C szint értékkel [149].

Abban az esetben, ha a betörési front előtt melegfronti vagy oclusios fronti kondíció állt fenn, a hidegfronti hatás CV rizikótényező erőssége 10%-al erősebbnek bizonyult. Az erősebb hatás kialakulása, a megelőző napokon előforduló fronttípusoktól függött, ez a frontok CV hatásának front mintázatokban való megjelenésére utal. Mivel a frontok hatásai különböző lag effectel érvényesülnek, az egymást követő fronttípusok CV hatásai is összeadódnak. A fronthatások complexitása miatt, mely alapján az egymás utáni napon következő frontok CV hatásai erősítik egymást, a frontokra kimutatott 2 napos lag effect alapján, 3 napos fronthatás mintázatok CV hatását is vizsgáltuk. Frontmintázatokra vonatkozó eredményeink alapján az alábbi három front-mintázat bizonyult szignifikánsnak: 1. anticiklon – anticiklon - meleg front, 2. meleg - stacionárius - stacionárius front, 3. hideg – oclusios - hideg front, 4. anticiklon – hideg - oclusios front.

A meleg – stacionárius - stacionárius front kondíció megléte esetén az esetszám 42-46%-al emelkedett. A hideg – occlusios - hideg front kondíciók esetén az esetszámok 26-28%-os csökkenést mutattak. A meghatározott 3 napos fronthatás komplexek CV hatással rendelkező atmosphericus tényezőnek számíthatnak.

Eredményeink alapján a front hatás szezonalitástól függetlenül érvényesült, lag effect hatással. Kutatásunk alapján egy adott napon, nem az adott napon érvényesülő fronthatás jelentett CV minor rizikótényezőt, hanem a megelőző 1 vagy 2 nappal érvényesülő front. A frontok atmosphericus tulajdonságait tekintve a hidegfronti hatás front utáni jelleget hordoz, míg a melegfronti hatás front előtti jelleget. Melegfront esetén a levegő felsiklása lassabb folyamat, mely során a légtömeg először a magasban jelenik meg, ezért az általa okozott légköri változás, felhőképződés, csapadék képződés, előbb jelenik meg, mint maga a melegfront. Ezzel szemben a hidegfront betörési jelleget hordoz, először a talaj mentén jelenik meg a hideg légtömeg, később alakul csak ki légköri változásként felhőképződés, csapadék képződés. Ezek által tehát, a frontok atmosphericus tulajdonság jellegéből is adódik a lag effect-el való CV hatásuk, amit vizsgálati eredményeink is igazoltak.

A front mintázatokra és lag hatásokra vonatkozó eredményeink alapján elmondható, hogy a fronthatásokat, komplex együtthatásokként kell figyelembe venni. Kapott eredményeink alapján ezért a jelenlegi, adott napi fronthatásra vonatkozó orvosmeteorológiai előrejelzések megváltoztatása ajánlható.

Bhaskaran és mtsai. megállapították, hogy a hideg és a meleg hőmérsékletekhez egyaránt kapcsolódhat az ACV betegségek esetszámának emelkedése [150]. Az előzőekben bemutatott vizsgálati eredményeim szintén azt támasztják alá, hogy mind a meleg, mind a hideg időjárás rendelkezik negatív CV hatással.

A változó atmosphericus kondíciókra adott physiologias válasz egyénenként eltérő. A cardiovascularisan negatív hatású atmosphericus paraméterek jelenlétének társulása a már meglévő alapbetegségekkel, illetve egyéb major CV rizikótényezőkkel tovább növelheti a beteg CV kockázatát. Kutatásunkban ezért célunk volt azon vulnerabilitást mutató subpopulációk meghatározása, melyek kifejezett érzékenységet mutatnak az atmosphericus paraméterekre. Erre vonatkozóan a nemzetközi szakirodalom rendkívül kevés eredményt tartalmaz, mely tanulmányokban a hipertonia és hypercholesterolaemia

atmosphericus érzékenysége igazolódott [151-155]. Saját kutatásunkban eredményeink meghatároztak egy kifejezett atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopuláció csoportot. A diabétessel, hiperlipidaemiával, hypertóniával és előző CVB-el rendelkező egyének meghatározott atmosphericus kondíciók esetén nagyobb kockázatot mutattak ACV betegségek kialakulására. A legkifejezettebb vulnerabilitást a diabétessel rendelkező egyének mutatták. A diabétessel rendelkező egyének, meleg és hidegfronti hatás, illetve hőmérséklet változás ( $5^{\circ}\text{C}\leq$ ) és páratartalom változás ( $40\%\leq$ ) complex interakciós atmosphericus kondíció esetén nagyobb kockázattal rendelkeznek ACV betegségek kialakulására. Az interakciós hatás 142,9%-al emelte, a diabétessel rendelkező ACV betegek számát. A diabetes, glikációs termékek kapcsán microangiopathiás és macroangiopathiás szövődményekkel járó kórkép. A fronthatás trigger faktorként az endothelialis diszfunkció fokozása révén súlyosbíthatja a diabeteses egyénben már eleve meglévő angiopathiás állapotot.

Demographiai eloszlás atmosphericus érzékenységre vonatkozóan a nemzetközi szakirodalom eltérő eredmények léteznek. A legtöbb kutatás nem mutatott nemek közötti érzékenység különbséget [156]. Egyes kutatások a nők [157, 158], más kutatások azonban a férfiak hőmérséklet érzékenységét bizonyították [159]. Demographiai eloszlás frontérzékenységét a nemzetközi szakirodalom azonban még nem vizsgálta. Kutatásunkban demographiai eloszlást tekintve a férfiak, illetve az idősebb korosztály ( $55\leq$  év) rendelkezett nagyobb frontérzékenységgel. Férfiak a hidegfrontra, nők pedig a stacionárius frontra mutatták a legkifejezettebb front érzékenységet. Az idősebb korosztály érzékenysége az atmosphericus paraméterváltozásokra, az eltérő thermoregulációs jellemzőkre, illetve a CV rendszerben bekövetkező állapotváltozásokra vezethető vissza. Az erek falában lévő elastin és kollagén kvalitatív és kvantitatív változása, és kalcium lerakódás fokozódása következik be. Ezáltal subintimális vastagodás, az arteriák falának megmerevedése jön létre. Az atherosclerosis előfordulási arányának gyakorisága is nő, illetve az erek falának tónusa is fokozódik a kor előrehaladtával [160]. Az előbbieken felsorolt tényezők hatására, az idősebb generáció érzékenyebb lehet a fronthatásokra bekövetkező megbetegedéseket illetően is. Kismértékű időjárás változásra is olyan pathophysiológias válaszreakciók indulhatnak el, melyek ACV betegséghez vezethetnek.

Magyarországra vonatkozóan, az atmosphericus paraméterek haemostaticus és inflammatoricus faktorszintekre tett hatását még nem vizsgálták. Kutatásunk az első, mely meghatározott ACV kórképpel rendelkező betegek és egészséges véradók körében vizsgálta a haemostaticus és inflammatoricus faktorszintek változását. A nemzetközi szakirodalomban néhány kutatási eredmény alátámasztotta, hogy bizonyos haemostaticus és inflammatoricus faktorszintek változnak meghatározott atmosphericus paraméterek esetén. A thrombocyták adenosin-difoszfáttal szembeni érzékenysége fokozódik. Megemelkedik a PAI-1, mely a plasminogen plasmin átalakulását akadályozza. Csökken az  $\alpha$ 2-AP szint. E két hatásra gátlódik a fibrinolízis. Alacsony hőmérséklet esetén az  $\alpha$ -2M szint szintén emelkedik, miközben fibrinolízis inhibitor szerepe csökken [161]. Emelkedik a factor VII. szint, ami a koagulációs kaszkád extrinsic pathway beindításáért felel. Alacsony hőmérsékleten emelkedik a fibrinogén szint is. A plasma fibrinogén és VII. faktor alvadási aktivitása szezonalitást mutat, télen jelentkező magasabb aktivitással. Télen a fibrinogén 0.13 g/L értékemelkedést mutatott a nyári standard értékhez képest, míg a VII. faktornál ez a különbség 4.2% volt [162]. Alacsony hőmérsékleten emelkedést mutat a CRP szint [163,164]. Téli értékemelkedés detektálható a koleszterin szintjére vonatkozóan is [165]. Mindemellett a HDL-C szint csökkenést mutat hideg hőmérséklet esetén [166]. Az előbbieken felsorolt emelkedő faktorszintek, kivétel nélkül hozzájárulnak a CV betegségek előfordulási arányának növeléséhez.

Vizsgálatunkban a nemzetközi irodalmi adatokkal összhangban kimutattuk, hogy bizonyos haemostaticus és inflammatoricus faktorszintek emelkedést mutatnak meghatározott atmosphericus paraméterek hatására. A kutatásunk által vizsgált laborparaméter értékek (CRP, LDH, INR, LDL, CHOL) a napi hőmérsékletingadozás, a napi átlaghőmérséklet és a légköri nyomás atmosphericus kondíciók hatásaira egyforma tendenciával változtak. A napi hőmérséklet ingadozás megléte, az alacsony hőmérséklet és a magas légköri nyomás atmosphericus kondíciók emelték a vizsgált laborparaméter értékeket. A nemzetközi szakirodalomban elsőként mutattuk ki a fronthatások INR és LDL laborparaméterekre való érték emelő hatását. Lin és mtsai. a hideg hőmérséklet erőteljes LDL-C szintemelő hatását mutatták ki [167]. Ezzel szemben vizsgálatunkban az LDL-C paraméter értékét a magas légköri nyomás emelte.



Schäuble és mtsai. detektálták, hogy hideg hatásra nő a Hgb, Htc, vvt, Fvs és Thr szint [168]. Ezzel összhangban vizsgálatunkban, ezek az értékek szintén emelkedést mutattak. Azonban a Hgb, Fvs és Thr értékek atmosphericus paraméterek függvényében való alakulására vonatkozó összehasonlító vizsgálatának eredménye egészséges és ACV kórképpel rendelkező egyének körében eltérést mutatott. Az egészséges véradók labor értékeire vonatkozóan csak a Hgb mutatott szignifikáns kapcsolatot a napi középhőmérséklet alakulásával. ACV betegek körében az összes vizsgált labor paraméter (Fvs, Hgb, Thr) szignifikáns összefüggést mutatott, meghatározott atmosphericus paraméterekre vonatkozóan (átlagos napi középhőmérséklet, napi hőmérsékletingadozás, átlagos páratartalom, légköri nyomás).

Kutatásunkban nemzetközi kollaboráció keretén belül vizsgálatot folytattunk Bordeaux régióban is az atmosphericus paraméterek CV hatásaira vonatkozóan. Vizsgálatunkkal célunk volt Franciaország, Európa legkisebb mortalitással rendelkező országának és a legnagyobb mortalitási rátával rendelkező régiók közé tartozó Magyarország, meghatározott városainak, atmosphericus paraméterek CV hatásainak szemszögéből való összehasonlítása. A különböző kontinensek és országok között észlelt eltérő CV morbiditási és mortalitási arányszám nemcsak az eltérő szocioökonómiai és rizikótényező profilra vezethető vissza, szerepet játszhat a régiókra jellemző különböző tulajdonsággal rendelkező atmosphericus paraméter jellemzők megléte is [76]. Ezzel a feltételezéssel összhangban, eredményeink szintén azt mutatták, hogy feltételezhetően az egyenletesebb meteorológiai jellemzők okán a CV esetszám eloszlása nem mutatott esetszám emelkedéssel járó kifejezett szezonalitást Bordeaux régióban. Évente az Európai-Union belül megközelítően 6 millió új CV esetet regisztrálnak, Európa egészét tekintve pedig megközelítően 11 millió esetet. Mortalitási rátát tekintve az Európai-Unionban évente megközelítően 1,8 millió haláleset következik be, Európa egészében pedig 3,9 millió haláleset. Európán belül ez a halálozási arány az összmortalitás 45%-a, az Európai-Union belül pedig az összmortalitás 38%-a. A legvulnerabilisabb régió Közép- és Kelet-Európa területe [169]. Férfiakat tekintve Franciaország rendelkezik a legalacsonyabb mortalitási számmal (23%) és Bulgária a legmagasabbal (60%), míg Dánia a legkevesebb (25%) és Bulgária a legnagyobb (70%) mortalitási rátával nők körében [170]. A különböző atmosphericus paraméterek tekintetében Bordeauxra vonatkozó vizsgálatunk eredményei alapján a régióban a hőmérséklet, légköri nyomás és szélsébség rendelkezett CV

esetszám emelő hatással. Bordeauxban 20 °C-os hőmérséklet feletti 1 °C-os emelkedés drasztikusan, akár 15-20%-al emelte az RR értéket. Ez a légköri hatás jelentősen emelte az ACV betegek számát 2 hetes lag effect-el. A szélsébség lineárisan hatott az ACV esetszám alakulására. 1 km/h értékű szélsébség emelkedés 0,4%-al növelte a relatív rizikót. A légköri nyomást illetően, a hőmérséklethez hasonlóan szintén a magasabb értékről való emelkedés növelte jelentős mértékben az esetszám előfordulásának kockázatát. 1030 hPa légköri nyomás értékről való 1 hPa-os nyomás emelkedés 1,5%-al emelte az esetszámot, míg alacsonyabb, 1000 hPa értékről való 1 hPa-os emelkedés csak 0,7%-al emelte az esetszámot. A hőmérséklet és légköri nyomás magasabb értékről való emelkedésének nagyobb CV rizikótényező hatására vonatkozó eredményeink „latitude-effect”-ként meghatározható jelenség meglétét támasztották alá, mely szerint az egyenletesebb meteorológiai jellemzőjű körülmények között élő egyének adaptációs képessége alacsonyabb az extrémabb időjáráshoz. Ilyen régiók esetén, mint Bordeaux, az átlagostól eltérő atmoszfericus körülmények esetén az extrém időjárás nagyobb népegészségügyi fenyegetést jelenthet [171-173].

Vizsgálatunkban Bordeauxban a hyperlipidaemia a vizsgálatba bevont betegek körében 25,3%-al kevesebb arányban fordult elő. Mindemellett azonban Bordeaux és Budapest területén a hipertónia, diabetes és előző CV betegség rizikófaktorokkal közel hasonló arányban rendelkeztek mindkét földrajzi régióban a vizsgálatba bevont betegek. A Franciaországra jellemző, meglévő major CV rizikófaktorok ellenére alacsony morbiditási számot „francia paradoxonként” jelöli a szakirodalom. Az elmélet atyjaként számontartott Serge Renaud, egyik vizsgálati helyszínünk, a Bordeaux-i Egyetem tudósa volt [174]. Renaud szerint a paradoxon részben a mérsékelt borfogyasztásnak tudható be [175]. Eredményeink alapján Bordeauxban az egyenletesebb meteorológiai jellemzők is közrejátszhatnak az alacsonyabb CV morbiditási számban.

Kérdőíves vizsgálataink alapján Bordeaux-ra vonatkozóan elmondható, hogy a specifikusan Magyarországon kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban is alkalmazhatónak bizonyult. A kérdőívben az ergotrop és trophotrop jellemzőkre utaló válaszok számának hányadosa alapján volt megállapítható a biometeorológiai sensitivitási típus. A Bordeaux-ban vizsgált populáció számára a kérdések értelmezhetőek voltak, egyértelmű válaszadást biztosítottak. A

kérdőíves vizsgálat után a kérdőív értékelhető volt. Az eredmények alapján a vizsgált populáció melegfront érzékenysége igazolódott (68%). Melegfront érzékenység típusain belül, a közepesen-melegfront érzékenyek csoportja tartalmazta a legtöbb esetszámot (174 fő). Ezek az eredmények egybehangzó képet mutatnak a Bordeaux-ban végzett kutatási eredményeinkkel, melyben a meleg hőmérséklet bizonyult a régióban a legjelentősebb CV hatással rendelkező atmosphericus tényezőnek. Tekintettel arra, hogy a Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön való alkalmazhatóságát Bordeaux-ban végeztük ACV betegséggel hospitalizált populáción és a vizsgálat egyéb területek és eltérő betegséggel rendelkező, illetve egészséges populációra nem terjedt ki, további vizsgálatok elvégzése javasolt.

Egyes atmosphericus paraméterek protektív hatással is rendelkezhetnek. Cardiovascularis-meteorológiai komfort zona meghatározását végeztük, melyben cardiovascularisan protektív atmosphericus paraméternek bizonyult az occlusios fronttípus. Az occlusios típusú fronthatás 13,6%-al csökkentette a relatív rizikót. A hideg front-occlusios front - hideg front mintázat szintén protektív tényezőnek bizonyult, mely során az esetek 26-28%-os csökkenést mutattak.

Occlusios front esetén a meleg légtömeg keveredik a hideg légtömeggel. A légtömeg keveredést követően a front végül feloszlik. A légtömeg keveredéssel gyengülhetnek a melegfront negatív CV hatásai és ez az atmosphericus kondíció felelős lehet a protektív hatásért. Meleg fronti hatás alatt nagyméretű pozitív töltésű légköri ionok vannak túlsúlyban. Légköri ionizáció során a légkörben található aerosol részecskénél következik be molekuláris változás. A légköri áramlások által okozott belső súrlódások hatására a nanorészecskék ionizálódnak és elektromosan töltött részecskék jönnek létre. Ezek a légköri ionok biológiailag szintén aktívak. Az ionok inhalációjának hatására emelkedik a szerotonin szint [176]. A szerotonin komplex hatással bír a CV rendszer működésére. Számos mechanizmussal járulhat hozzá a thromboembóliás ér-occlusióhoz. A szerotonin legnagyobb koncentrációban a trombocytákban és a gastro-intestinalis tractuson belül, az enterochromaffin sejtekben és a plexus myentericusban van jelen. Vascularis hatásai közé tartozik a thrombocytá aggregatio fokozása, mely képessége fokozódik, ha egyéb aggregatiót serkentő faktorok szintje alacsony. A kisvérkörben erélyes vasoconstrictor, a nagyvérkörben pedig vasodilatator hatása ismert. Legkifejezettebben a pulmonalis erekre hat. Vasodilatator, illetve vasoconstrictor hatása

nagyrészt az endothel állapotától függ. A thrombocyták turn-overének fokozódása, illetve a vascularis endothel disfunctionalitása, sérülése, szerotonin szint emelkedéséhez vezet az erek simaizmában, ahol vasoconstrictiot okoz. Vasodilatatiót főleg ép endothelium mellett vált ki. Bizonyítást nyert, hogy atheroscleroticus erek, hypertonia, disfunctionalis endothel jelenléte és idősebb életkor fokozza a szerotonin vasoconstrictor hatását. A szerotonin egyike, a perifériás vasculáris rezisztencia fokozódásának kialakulásában szerepet játszó elemeknek [177]. Melegfronti hatás alatt „szerotonin irritációs syndroma” alakulhat ki, mely során migrén, nausea, vomitus, hyperperistaltica, irritabilitás alakul ki. Ezen tünetek mellett, a fentiekben leírt szerotonin hatásmechanizmus miatt, a pozitív ionok által bekövetkező szerotonin szint emelkedés a coaguabilitás fokozásával és a vasoconstrictio indukciójával is jár, mely jelentősen fokozhatja a thromboembolisatio kialakulásának valószínűségét, növelve az ACV megbetegedések számát. A légköri ionok inhalációja megváltoztathatja a sejtek membránpotenciálját is. Nyugalmi membránpotenciál a sejt nyugalmi állapotára jellemző. Definíció szerint egy ion egyensúlyi (ekvilibrium) potenciálja az a membránpotenciál érték, ahol az adott ion koncentráció-gradiensének megfelelő vándorlása és a sejtmembrán elektromos töltése egyensúlyban van. A thrombocytá membránpotenciál negatív, mely physiologiás ionkoncentráció összetétel és pH értéken -50 és -60 mV töltés. Ez olyan térrácsszerkezetet tart fenn, mely megakadályozza a thrombocyták egymással való aggregációját, illetve a szintén negatív töltésű endothelsejtekhez való adhesióját. Adott atmosphericus paraméterek jelenlétére jellemző légkörben jelenlévő pozitív ionok inhalációja esetén, ez a térrácsszerkezet megváltozik és ennek következtében thrombocytá aggregáció következik be. Az occlusio front protektív szerepének lehetséges oka, az occlusio front hatás alatt jelenlévő negatív töltésű ionok hatására csökkenő pozitív töltésű ion hatás. Ennek okán csökken a szerotonin szint és membrán potenciál változás sem következik be. E hatásokra csökkenhet az ACV betegségek kialakulásának kockázata.

Tekintettel a CV betegségek jelentős népegészségügyi terhére, eredményeink alapján meghatározott atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényezőként, klinikai gyakorlati hasznosságot jelenthetnek az orvosmeteorológia területén és alkalmasak új CV prevenció stratégiák meghatározására.

5.2. Vizsgálati eredményeink alapján javasolt minor cardiovascularis rizikótényezőt jelentő atmosphericus paraméterek elleni prevenciós stratégiák.

*"... a védelem jobb, mint a gyógyítás, a pajzs nemesebb, mint a lándzsa!" Oliver Wendell Holmes Sr*

A 2016. évi European guidelines hivatalos CV prevenció definícióját az alábbiakban foglalta össze: "A szív- és érrendszeri betegségek megelőzése olyan koordinált cselekvéseggyüttesként definiálható, amely populáció szinten valósul meg és/vagy az egyénre irányul, és amelynek célja a cv betegségek és azokhoz kapcsolódó társbetegségek elkerülése vagy minimalizálása." [9]. A CV prevenció az orvoslás egyik leghatékonyabb prevenciós területe, mivel a CV rizikótényezők csökkentésével a betegségek megközelítőleg 80%-a megelőzhető. A nemzetközi szakirodalom mellett kutatási eredményeink alapján is ajánlható, hogy az atmosphericus paraméterek negatív CV hatásai ellen irányuló prevenciós intézkedések az általános CV prevenció részét képezzék.

A 21. században a népegészségügy már több dimenziós modellként működhet, ahhoz hogy megfelelő prevenciós intézkedések valósulhassanak meg az anthropocén korának új atmosphericus környezeti kihívásai ellen. Az atmosphericus paraméterek elleni CV prevenciós intézkedések leginkább az „ecological- public health” vonalába illeszkedhetnek. A környezeti- népegészségügy alap gondolata, hogy a káros egészségügyi hatásokat okozó környezeti dinamika nem lineáris, hanem komplex úton valósul meg. A környezeti- népegészségügy ezzel a komplex szemlélettel az ecosphaera egészét figyelembe véve, olyan népegészségügyi szemléletet képvisel, melyben anyagi, biológiai, kulturális és szociális dimenziók együttes figyelembe vétele mentén valósulnak meg egészségügyi prevenciós intézkedések. A megvalósuláshoz interdiszciplinaritásra van szükség. Az atmosphericus paraméterek elleni prevenciók, ilyen interdiszciplinaritáson keresztül valósulhatnak meg, a meteorológia és cardiovascularis tudományterületek szoros együttműködése révén.

A sikeres jövőbeni prevencióhoz szükséges lenne a társadalom jelenlegi klímahelyzethez való alkalmazkodására. Ez egy megfelelő klíma reziliencián keresztül valósulhat meg.

Az IPCC munkacsoportja szerint: "A resiliencia a társadalmi, gazdasági és környezetvédelmi rendszerek azon kapacitása, mely olyan módú válaszreakciók kialakítására tesz képessé, ami segít, hogy a rendszer fenntartsa alapvető funkcióját, identitását és szerkezetét, miközben alkalmazkodik egy veszélyeztető hatással szemben, tanulási és adaptációs képességeinek felhasználásával " [178].

A reziliencia atmosphericus paraméterekkel kapcsolatos megléte a cardiovascularis orvosi gyakorlatban is szükséges. A szakirodalomban eddig a cardiovascularis rendszer klímaváltozáshoz kapcsolódó reziliencián keresztül megközelítése még nem szerepelt. Kutatásom eredményei alapján a jövőben ennek kialakítása javasolható. Eredményeink klinikai hasznosításának elősegítésére új alapfogalmak kerültek meghatározásra. *Meteorológiai cardiovascularis reziliencia* alatt az egyén cv szempontból pozitív rugalmas válaszát értjük, melyekkel az őt ért negatív atmosphericus paraméterek hatásainak ellenáll anélkül, hogy az egyén egészségében bármilyen minőségi változás jönne létre. *Meteorológiai cardiovascularis adaptáción* a társadalom jelenét uraló negatív egészségügyi klímahatásokhoz, illetve a jövőben várható klímaváltozásból adódó negatív egészségügyi klímahatásokhoz és állapotváltozásokhoz való alkalmazkodást kell érteni. *A meteorológiai cardiovascularis szenzitivitás* az adott egyénnek a klímaváltozás negatív cardiovascularis hatásaira való fogékonysága. *A meteorológiai cardiovascularis rezisztencia* az egyén ellenálló képessége, mely megmutatja, milyen hatékonyan képes az egyén megelőzni valamely klímaesemény negatív cv hatását. *A meteorológiai cardiovascularis vulnerabilitás* az egyén cv rendszerének klímahatások által ért károsodásának mértéke. *A meteorológiai cardiovascularis adaptív kapacitás* jelenti az egyén azon képességeit, melybe beletartozik gyakorlati tevékenységeinek és eszközeinek összessége, amelyekkel az egyén a klímaváltozásból származó cv terheléssel képes megbirkózni. *A meteorológiai cardiovascularis coping* a klíma cv mortalitást és morbiditást okozó hatásának problémájával való megbirkózás képessége (Táblázat 32.).

**Táblázat 32. Meteorológiai cardiovascularis alapfogalmak.**

Meteorológiai reziliencia	cardiovascularis	Az egyén CV szempontból pozitív rugalmas válasza, melyekkel az őt ért negatív atmosphericus paraméterek hatásainak ellenáll anélkül, hogy az egyén egészségében bármilyen minőségi változás jönne létre.
Meteorológiai adaptáció	cardiovascularis	A társadalom jelenét uraló negatív egészségügyi klímahatásokhoz, illetve a jövőben várható klímaváltozásból adódó negatív egészségügyi klímahatásokhoz és állapotváltozásokhoz való alkalmazkodás.
Meteorológiai szenzitivitás	cardiovascularis	Az adott egyénnek a klímaváltozás negatív cardiovascularis hatásaira való fogékonysága.
Meteorológiai rezisztencia	cardiovascularis	Az egyén ellenálló képessége, mely megmutatja, milyen hatékonyan képes az egyén megelőzni valamely klímaesemény negatív cv hatását.
Meteorológiai vulnerabilitás	cardiovascularis	Az egyén CV rendszerének klímahatások által ért károsodásának mértéke.
Meteorológiai cardiovascularis adaptív kapacitás		Az egyén azon képességei, melybe beletartozik gyakorlati tevékenységeinek és eszközeinek összessége, amelyekkel az egyén a klímaváltozásból származó cv terheléssel képes megbirkózni.
Meteorológiai cardiovascularis coping		A klíma CV mortalitást és morbiditást okozó hatásának problémájával való megbirkózás képessége.

Ahhoz, hogy atmosphericus paraméterek elleni effektív rizikó management valósulhasson meg, olyan cardiovascularis prevenció guideline-okra van szükség, melyek az atmosphericus paraméterek negatív egészségügyi hatásainak kivédése ellen irányulnak.

Vizsgálati eredményeink alapján, a jelenleg érvényben lévő orvosmeteorológiai előrejelző rendszer bővítése szükséges. A jelenleg működő előrejelző rendszer bővíthető a kutatásunk által újonnan meghatározott front-mintázatok, atmosphericus kondíciók, illetve lag-effect hatásokat figyelembe vételével.

A klinikai ellátás során hasznosítható lenne egy napi szinten működő előre jelző rendszer, mely az adott napra vonatkozó cardiovascularisan rizikót jelentő atmosphericus paraméter állapotokat mutatja meg és egy „early-warning” rendszer, mely előre jelzi a kiemelten magas CV veszélyt jelentő atmosphericus paraméterrel rendelkező napokat. A rendszerben a vizsgálatunk során meghatározott CV rizikótényezőt jelentő atmosphericus

paraméterek megfelelő előrejelzést jelenthetnének. A rendszer hatékony klinikai szintű felkészülés lehetőségét biztosítaná az esetlegesen emelkedő betegszám kórházi ellátására a klinikai ellátási rendszer előre való felkészítésével és atmosphericus paraméterek negatív CV hatásai ellen való preventív lépések megtételével. Az előrejelző rendszert elérhetővé kellene tenni a társadalom számára is, annak érdekében, hogy egyéni prevenció megvalósulására is legyen lehetőség.

Ajánlásaim közé tartozik, hogy az elektív műtéti időpontok szervezésében az előrejelzésekben szereplő negatív atmosphericus paraméterek jelenléte is figyelembe vehetővé válljon a mindennapi orvosi gyakorlatban. Ez természetesen egy nagyon pontos meteorológiai rendszer használatát igényli, mely ismételten altámasztja egy megfelelő atmosphericus paramétereket alapul vevő, napi szinten működő előrejelző rendszer meglétének fontosságát. A negatív egészségügyi hatással rendelkező atmosphericus paraméterek fokozzák az ACV betegségek előfordulásának arányát, különös tekintettel azoknál a betegeknél, akiknél eredményeink vulnerabilitást igazoltak és meteoroszenzitivitással vagy meteoropathiával rendelkeznek. Ezért amennyiben van rá lehetőség negatív CV hatású atmosphericus körülményekkel rendelkező napon ne történjen előre tervezhető időpontú műtétet vagy egyéb invazív beavatkozás. Ezáltal csökkenthető a postoperatív szövődmények kialakulásának kockázata.

Az atmosphericus paraméterek negatív CV hatásainak figyelembevétele a pharmacoterápiában is szükségessé válhat. Kutatási eredményeink is alátámasztják, hogy azok az egyének, akik eleve rendelkeznek meghatározott major CV rizikótényezővel, nagyobb kockázatnak vannak kitéve az atmosphericus paraméterekkel szemben. A major rizikótényezők elleni gyógyszeres terápiában figyelembe vehetőek az atmosphericus paraméter hatások is. A kronopharmakológiában a kronotherápia a gyógyszerhatást a betegségek belső ritmusához igazítja a gyógyszeradagolás megfelelő időzítésével. Ajánlás szerint lehetőség van ehhez hozzákapcsolni az atmosphericus paraméterek hatásainak figyelembe vételét is. Kutatási eredményeink alapján elmondható, hogy az atmosphericus paraméterek egyfajta külső ritmust diktálnak a szervezet számára, mellyel természetszerűen befolyásolják a szervezet belső ritmusát is. Az előrejelzések alapján előre tudható lehet, hogy mely időpontban várható negatív atmosphericus paraméter terhelés a CV rendszerre vonatkozóan. Az ilyen CV



szempontból kritikusnak számító időpontokhoz igazítható a gyógyszer adagolás időpontja, illetve az esetleges gyógyszer adag emelés is.

CV rizikót jelentő atmosphericus paraméterek jelenléte esetén az egyén fizikai aktivitásának mértékének figyelembe vétele is szükségessé válhat. CV szempontból kritikus atmosphericus paraméterek jelenlétének ideje alatt, a vizsgálatunk által meghatározott vulnerabilis egyéneknek, fizikai aktivitásuk csökkentése ajánlott. Az atmosphericus CV rizikóhatások ellen való felkészülést aktív egyéni szintű prevenciós stratégiák is segíthetik, melyek fokozzák a CV rendszer atmosphericus paraméterekkel szembeni ellenálló képességet. Ezt az adaptációs képességet több úton lehet erősíteni. A thermoreguláció javítható közepes fokú ismételt hideghatás expozícióval is, mely által megfelelőbb hideg-akklimatizáció alakítható ki. Thromboembolia kialakulásának kockázatát fokozó atmosphericus paraméter körülmények esetén vulnerabilis egyéneknek kompressziós harisnya viselése ajánlott [179]. A klímaváltozás miatt egyre gyakrabban előforduló extrém időjárási hatások ellen több ponton való prevenciós stratégiák alkalmazására van szükség. Extrém időjárási hatás esetén csökkenteni szükséges a fizikai aktivitást. Extrém hideg és extrém meleg esetén a szervezet thermoregulációjának szabályozását külső eszközökkel való segítésére is lehetőség van. Nagyon fontos a megfelelő öltözék viselése extrém hideg kondíció fennállásakor. Ez mellett fontos, a lakókörnyezet megfelelő hőmérsékleten való fűtése is. 1986-87 között egy kampány keretén belül Angliában az idős embereknek az extrém hideg napokon az otthonmaradást és a kinti környezet kerülését javasolták, mely hatására az adott évben a vártnál 30 000-el kevesebb téli haláleset történt [180]. Ez a CV mortalitásban bekövetkező nagymértékű számbeli csökkenése jól mutatja mennyire fontos a hideg időjárás ellen való védekezés és nagyon jó példa arra, hogy megfelelő, egyszerűen megvalósítható prevenciós tevékenységek alkalmazásával milyen nagymértékben csökkenthetőek a CV esetszámok. Azokban az országokban, ahol nem megfelelő a lakóépületek szigeteltsége, a téli mortalitási arányszám a legmagasabb. Nagyobb figyelmet kell kapnia a megfelelő lakókörnyezetek kialakításának és fűtés fejlesztésének is, mely által a téli mortalitási szám jelentősen csökkenthető. Extrém meleg esetén nagyon fontos a megfelelő folyadékbevitel és klíma berendezések használata, a tartózkodási környezet hűtésére. Az extrém meleg időjárás negatív hatásait szintén figyelembe kell venni a várostervezésben és környezet kialakításban. Figyelembe kell venni az „urban heat island phenomenon”-t,

mely hatása extrém melegben az emelkedő hőmérséklet miatt méginkább felerősödik. Az „urban heat island”, a városi hősziget jelenség, egy olyan városi egységet jelöl, mely melegebb hőmérséklettel rendelkezik energiaháztartásának emberi tevékenységek révén létrejövő hőtöbblete miatt. Várostervezés során csökkenteni kell a városi hőszigetek létrejöttének lehetőségét.

Kutatási eredményeink alátámasztják azt a tényt is, hogy a klímának nem csupán negatív egészségügyi hatásai lehetnek. Komfort zónát határoztunk meg, mely atmosphericus paraméter kondíciók előfordulása esetén kevesebb acut CV hospitalizáció fordult elő. A klíma egyes esetekben kifejezetten gyógyító és prevenciós hatással is rendelkezhet. Vizsgálatunkban meghatározott komfort zona felhasználható a különböző klímaterápiás eljárásokban. Mivel vizsgálatunk Magyarország területére vonatkozik, leginkább regionális, hazai klímaterápiás eljárásokban rendelkezhetnek eredményeink hasznosíthatósággal.

Összefoglalás képpen elmondható, hogy a megfelelő, atmosphericus paraméterek ellen irányuló CV reziliencia kiépítéséhez csökkenteni kell a vulnerabilitást, fokozni kell a resistenciát, növelni kell a copingot és fejleszteni kell az egyén adaptive kapacitását. Ehhez járulnak hozzá az előbbieken megfogalmazott prevenciós stratégia ajánlások.

### 5.3. A vizsgálat korlátai

Vizsgálatunk kétségtelen korlátja, hogy a vizsgált populációnk két régió (Budapest, Bordeaux) területét foglalta magába, ezért eredményeink általánosíthatósága korlátozott. Mindemellett azonban a két régióra korlátozott vizsgálat biztosította az atmosphericus paraméterek meghatározásának és a populáció cardiovascularis tulajdonságainak meghatározásának homológ megítélését, illetve a mintakezelés egységességét. Kutatásunkban az „outdoor” atmosphericus paraméter adatok álltak rendelkezésünkre, ahhoz, hogy az atmosphericus paraméterek CV hatását vizsgáljuk, ez mellett „indoor” atmosphericus adatok nem álltak rendelkezésünkre. Vizsgálatunk hospitalizált populációra korlátozódott, egészséges populációt csak a különböző haemostaticus és inflammatorikus paraméterek atmosphericus érzékenységének vizsgálatánál vontuk be a

kutatásba. Limitáló aspektus, mely figyelembe vétele szintén szükséges, hogy kutatásunkban a légköri szennyezés mértékét nem vontuk be.

## 6. Következtetések

*„Az ember a természettől függ, de a természet is függ tőle. A természet alkotta őt, ő pedig átalakítja a természetet.” Anatole France*

### 6.1 A PhD tézis alapjául szolgáló hipotézisek vizsgálati eredményei és új tudományos eredmények összefoglalása

Kutatásom során az alábbi hipotézisekre kerestem a választ, melyekre a vizsgálati eredményeim alapján az alábbi következtetések vonhatóak le.

*1. Az atmoszferikus paraméterek emelik az acut cardiovascularis betegségek morbiditási számát.*

Megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint az acut CV betegségek incidenciáját szezonális eloszlás jellemzi. Kimutattuk, hogy az extrém meleg időjárás CV rizikófaktornak bizonyul, mely a globális klímaváltozás hatására emelkedő átlaghőmérséklet kapcsán a jövőben emelheti az ACV betegségek incidenciáját. Az atmoszferikus paraméterek individuális hatásain belül a magas légköri nyomás, erős szélsébség és magas páratartalom szintén CV rizikótényezőnek bizonyult. Vizsgálatunk rámutatott arra, hogy meghatározott atmoszferikus paraméterek napi szintű fluktuációja, szezonalitástól függetlenül, CV rizikótényezőt jelentenek. A hőmérséklet, légköri nyomás és szélsébség változás esetén emelkedik az ACV betegek hospitalizációs száma. Tekintettel arra, hogy a globális klímaváltozás hatására a rövid időn belüli hőmérséklet ingadozások is egyre gyakoribbá válnak, ennek figyelembe vétele fontos tényező a CV ellátás területén.

*2. Az atmoszferikus paraméterek változása és complex interakciója nagyobb CV hatással rendelkezik, mint az atmoszferikus paraméterek egyedi CV hatása.*

Új eredményként mutattuk ki, hogy az atmoszferikus paraméterek, egyedi hatásukon túlmutatóan, meghatározott complex interakciós atmoszferikus kondíció hatáson keresztül erősebb CV rizikótényező tulajdonsággal rendelkeznek.

Három interakciós atmospherikus kondíció complex-et határoztunk meg, mely atmospherikus kondíciók esetén nőtt az acut CV hospitalizációs szám: 1.magas hőmérséklet ( $30\text{ °C} \leq$ ) + magas páratartalmú ( $40\% \leq$ ) 2.hőmérséklet változás ( $5\text{ °C} \leq$ ) + páratartalom változás ( $40\% \leq$ ) 3.hőmérséklet változás ( $5\text{ °C} \leq$ ) + páratartalom változás ( $40\% \leq$ ) + szél változás ( $2\text{ m/s} \leq$ ). A legerősebb CV hatással a 3.komplex rendelkezik. A detektált hatások szezonalitástól függetlenül érvényesültek.

3. *Az atmospherikus paraméterek különböző hatással rendelkeznek a különböző típusú acut CV kórképekre.*

Eredményeink alapján a hipotézis nem igazolódott. Kutatásunk alapján az mondható el, hogy a légköri paraméterek a különböző acut CV kórképek mindegyikében betölthetnek trigger szerepet, a CV kórkép típusától függetlenül.

4. *Az atmospherikus paramétereken belül a fronthatások légköri komplexitásuk okán a legösszetettebb CV hatással rendelkező paraméterek. Az egymás utáni napon következő frontok erősítik egymás CV hatását, adott front-mintázatok emelik az ACV kórképek incidenciáját.*

Kimutattuk, hogy a hidegfronti hatás szezonalitástól függetlenül erős atmospherikus minor CV rizikótényező. A globális klímaváltozás hatására egyre gyakoribb előfordulást mutatnak a hideg és extrém hideg atmospherikus kondíciók, ezért eredményeink figyelembe vétele a cardiovascularis ellátás területén szükségszerű lépést jelenthet a jövőben. 3 napos frontmintázat komplexeket határoztunk meg, melyek emelték az acut CV kórképek incidenciáját: 1.anticiklon-anticiklon-melegfront, 2.melegfont-stacionárius front-stacionárius front, 3.anticiklon-hideg front-occlusio front.

5. *Az atmosphericus paraméterek CV hatásai egy meghatározott idő intervallumon („time lag”) belül alakulnak ki.*

Eredményeinkben kimutattuk minden CV kockázatot jelentő atmosphericus paraméter saját „time lag effect”-jét.

6. *Különböző demographiai (nem, életkor) jellemzőkkel bíró egyénekre az atmosphericus paraméterek eltérő erősségű CV hatással bírnak.*

A demographiai jellemzőkön belül, a férfiaknál mutattunk ki frontérzékenységet. Férfiak a hidegfrontra, nők pedig a stacionárius frontra mutatták a legkifejezettebb frontérzékenységet. Egyéb nemzetközi kutatási eredményekkel összehangban, vizsgálatunk szintén az idősebb generáció kifejezettebb atmosphericus érzékenységét igazolta. Ezeknek az eredményeknek a prevencióban való felhasználási lehetősége jelentős a vulnerabilis csoportok klímaváltozás miatt egyre gyakoribb CV fenyegetettsége okán.

7. *A major CV rizikótényezőkkel rendelkező egyének atmosphericus paraméterekre való vulnerabilitása eltérő mértékű.*

Sikeresen meghatároztunk, a szakirodalomban szintén elsőként, kifejezett atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopulációt. A diabétesssel, hiperlipidaemiával, hypertóniával és előző CV betegséggel rendelkező egyének meghatározott atmosphericus kondíciók esetén nagyobb kockázatot mutattak morbiditás kialakulására. A legkifejezettebb vulnerabilitást a diabétesssel rendelkező egyének mutatták. Ez az eredmény lehetőséget ad a jövőben kiemelt figyelem fordítására és megfelelő prevenciós intézkedések alkalmazására az atmosphericus paraméterekre fokozott érzékenységet mutató major CV rizikó tényezővel rendelkező populáció körén belül.

8. *Egyes haemostaticus és inflammatoricus faktorok, meghatározott atmosphericus kondíciók jelenléte esetén változó értéket mutatnak, mely által emelik az ACV betegségek incidenciáját.*

Vizsgálatunkban Magyarországon elsőként és a nemzetközi irodalmi adatokkal összehangban kimutattuk, hogy bizonyos haemostaticus és inflammatoricus

faktorszintek emelkedést mutatnak. A napi hőmérséklet ingadozás megléte, az alacsony hőmérséklet és a magas légköri nyomás atmosphericus kondíciók emelték a CRP, LDH, INR, LDL, CHOL laborértékeket. Meghatározott atmosphericus paraméterek emelték a Fvs, Hgb, Thr értékeket is. A nemzetközi szakirodalomban elsőként mutattuk ki a fronthatások, INR és LDL laborparaméterekre való érték emelő hatását.

9. *Az atmosphericus paraméterek eltérő CV hatással rendelkeznek különböző geographicus és társadalmi régiókban.*

A nemzetközi szakirodalomban az első Magyarország-Franciaország területére vonatkozó, atmosphericus paraméterek CV hatásainak vizsgálatán alapuló összehasonlító kutatás keretén belül kimutattuk, hogy Bordeaux régióban a hőmérséklet, a légköri nyomás és a szélesség rendelkezett CV esetszám emelő hatással. Szezonális Budapesttel ellentétben, Bordeauxban nem volt kimutatható, mely eredmény a „francia paradoxon” lehetséges magyarázó tényezői közé tartozhat. Bordeaux régióban melegfront-érzékenység volt detektálható, azonban Budapest régióban hidegfront esetén emelkedett az esetszám.

10. *A specifikusan Magyarországra kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban nem alkalmazható.*

A hipotézis ellenkezőjét bizonyították kutatási eredményeink. Vizsgálataink alapján a Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban is alkalmazható.

11. *Egyes atmosphericus paraméterek protektív CV hatással rendelkeznek.*

Kutatásunkban cardiovascularis-meteorológiai komfort zónák meghatározása történt, mely atmosphericus paraméter kondíciók esetén kevesebb ACV hospitalizáció fordult elő. Ez alapján az occlusios fronttípus, illetve a hidegfront-occlusios front-hideg front mintázat rendelkezett protektív CV hatással. Ez az eredmény a magyarországi klímaterápia gyakorlatában hasznosítható.

*12. Az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező hatásának bizonyítására vonatkozó eredményeink alapul szolgálhatnak CV prevenciók stratégiák fejlesztésére.*

Vizsgálati eredményeink meteorológiai előrejelző rendszer keretén belül segítséget nyújthatnak a klinikai ellátásban, illetve a veszélyeztetett populáció körében a negatív CV hatással rendelkező atmosphericus paraméterek elleni megfelelő időben való felkészülésben. Eredményeink a jövőben tényezői lehetnek új CV prevenciók programoknak. A jövőben a személyre szabott orvosláson belül a kardiológiai rizikóbecslő kalkulátorokban a major CV rizikótényezők és egyéb rizikót jelentő biomarkerek mellett, minor CV rizikótényezőként az atmosphericus paraméterek is bekerülhetnek. Ezekben a prevenciók programokban különös hangsúlyt kell fektetni az általunk vulnerabilisnek kimutatott csoportok prevenciójára is. Eredményeink alapján a jelenleg érvényben lévő orvosmeteorológiai előrejelző rendszer bővíthető a kutatásunk által újonnan meghatározott front-mintázatok, interakciós atmosphericus kondíció komplexek, illetve kimutatott lag-effect hatások figyelembe vételével. A kutatási eredmények alapján létrejövő következtetések általani prevenciók stratégiák a jövőben a klinikai alkalmazás gyakorlatába kerülhetnek.

Kutatásunk következtetése képpen elmondható, hogy vizsgálati eredményeink alapján Budapest és Bordeaux lakossága ki van téve az általunk meghatározott CV rizikótényezőket jelentő atmosphericus paramétereknek. Mindemellett a kapott vizsgálati eredményeinket, a vizsgált populációnk nagy száma miatt vonatkoztathatjuk az egész ország területére is. Eredményeink globális következtetések levonására is alkalmasak, illetve alapul szolgálhatnak újabb vizsgálatok elvégzéséhez.

Vizsgálatunk klinikai hasznossággal és továbbfejleszthetőségi lehetőséggel is rendelkezik. Eredményeink rávilágítanak arra a tényre, hogy a holisztikus szemléletű gyógyítás részét kell, hogy képezze a környezet szervezetre gyakorolt hatásának figyelembe vétele is.



## 6.2 Doktori munkám eredményeinek jövőbeni hasznosítási lehetőségeire tett javaslatok

1. Új CV rizikótényezőt jelentő atmosphericus paraméter kondíciókat identifikáltunk, mely által új minor CV rizikótényezők kerültek meghatározásra.
2. Új atmosphericus paraméterekre kifejezett érzékenységet mutató subpopulációkat határoztunk meg.
3. Atmosphericus paraméterekre kifejezett érzékenységet mutató haemostaticus és inflammatoricus paramétereket identifikáltunk.
4. A jövőben a személyre szabott orvosláson belül a kardiológiai rizikóbecslő kalkulátorokban, a major CV rizikótényezők és egyéb rizikót jelentő biomarkerek mellé, a minor CV rizikótényezőként indentifikált atmosphericus paraméterek is bekerülhetnek.
5. Új CV prevenciós stratégiák kialakítására tettünk javaslatokat, melyek segítségével kivédhetőek az atmosphericus paraméterek negatív CV hatásai. Napjainkban még konkrét atmosphericus paraméter elleni CV prevenciós stratégiák nincsenek hivatalosan sem a nemzetközi, sem a hazai orvosi guidelineokban, ezért a kutatási eredményeink alapján létrejövő prevenciós ajánlásaink a jövőben a klinikai alkalmazás gyakorlatában hasznosulhatnak.
6. Kutatási eredményeinkkel az atmosphericus paraméterek cardiovascularis hatásaira vonatkozóan Magyarországra lévő új álláspont kialakítását végeztük.
7. Új eredményeinken alapuló cardiovascularis-orvosmeteorológiai előrejelző rendszer kialakítására tettünk javaslatot.

Eredményeink hozzájárulnak a különböző atmosphericus paraméterek és ACV betegségek közötti összetett összefüggések pontosabb megértéséhez. Napjainkban a klinikai kutatások egyik fő irányvonalát a megbetegedések hátterében álló rizikófaktorok azonosítása jelenti. Prótagorasz szerint „Az ember nem csak azért felelős, amit tesz, hanem azért is, amit nem tesz meg.” Össztársadalmi felelősség, hogy a 21. század egyik legnagyobb egészségügyi kihívása, a globális klímaváltozás és annak CV rizikótényező hatásai ellen tevékeny prevenció valósulhasson meg.

Kutatásunk egyik fő irányvonala volt, hogy eredményeink a jövőben hasznosíthatóak legyenek és segítséget jelentsenek új CV prevenciósi stratégiák kialakításában a klímaváltozás negatív atmosphericus CV hatásai ellen.

Eredményeinket gondolatébresztőnek és figyelemfelhívónak tartjuk, amelyek segíthetnek a további kutatási irányvonalak meghatározásában és komplexebb cardiovascularis prevenciósi stratégiák kialakításában.

Az acut CV esetszám csökkentésére, minden módosítható CV rizikótényezőt számításba kell venni, így a minor CV rizikótényezőt jelentő atmosphericus paramétereket is, mely új horizont lehetőségét jelentheti a cardiovascularis ellátás területén.

## 7. Öszefoglalás

*„A világ megértésének kulcsát a természet adja” Arisztotelész*

A globális klímaváltozás által változó atmosphericus paraméter kondíciók, a jövőben, minor CV rizikótényezőként emelni fogják, a már napjainkban is jelentős népegészségügyi terhet jelentő ACV betegségek számát. E tekintetben kiemelt jelentősége van az atmosphericus paraméterek ACV morbiditásra gyakorolt hatásvizsgálatoknak.

Célkitűzésünk közé tartozott az atmosphericus paraméterek individuális és complex interakciójának, illetve a fronthatások CV hatásainak vizsgálata. Továbbá célunk volt major CV rizikótényezők, demographiai jellemzők, illetve különböző haemostaticus és inflammatoricus faktorok atmosphericus paraméter érzékenységének vizsgálata.

Kutatásunk során különböző atmosphericus paraméterek hatásait vizsgáltuk ACV betegségek (AMI, thromboembolisatio, AAR, AD) kialakulására Magyarország és Franciaország meghatározott régióiban. Vizsgálatunk 6 éves időintervallumot foglalt magába. Kutatásunkba 8338 hospitalizált beteget és 686 egészséges véradót vontunk be.

Eredményeink az ACV betegségek incidenciájának szezonálisitását igazolták. Vizsgálatunk alapján a légköri paraméterek a különböző ACV kórképek mindegyikében betölthetnek trigger szerepet, a CV kórkép típusától függetlenül. Kimutattuk, hogy az extrém meleg időjárás CV rizikófaktornak bizonyul. Az atmosphericus paraméterek individuális hatásain belül a magas légköri nyomás, erős szélsébség és magas páratartalom szintén CV rizikótényezőnek bizonyult. Vizsgálatunk rámutatott arra, hogy meghatározott atmosphericus paraméter értékek fluktuációja, szezonálisitástól független cardiovascularis rizikótényezőt jelentenek.

Új eredményként mutattuk ki, hogy az atmosphericus paraméterek, egyedi hatásukon túlmutatóan, meghatározott complex interakciós atmosphericus kondíció hatáson keresztül erősebb CV rizikótényező tulajdonsággal rendelkeznek. Három interakciós atmosphericus kondíció complexet határoztunk meg, mely atmosphericus kondíciók esetén emelkedett az ACV hospitalizációs szám: 1. magas hőmérséklet ( $30\text{ °C} \leq$ )+magas páratartalmú ( $40\% \leq$ ) 2. hőmérsékletváltozás ( $5\text{ °C} \leq$ )+ páratartalom változás ( $40\% \leq$ ) 3. hőmérsékletváltozás ( $5\text{ °C} \leq$ )+ páratartalom változás ( $40\% \leq$ )+ szélváltozás ( $2\text{ m/s} \leq$ ).

Kutatásunk során megállapítást nyert, hogy az atmosphericus hidegfronti hatás szezonális függetlenül minor CV rizikótényezőnek tekinthető. 3 napos frontmintázat komplexeket határoztunk meg, melyek emelik az ACV kórképek incidenciáját. Frontmintázatokra vonatkozó eredményeink alapján az alábbi front-mintázatok bizonyultak szignifikánsnak: 1. anticiklon-anticiklon-melegfront, 2. melegfront-stacionárius front-stacionárius front, 3. anticiklon-hideg front-occlusios front. A meghatározott 3 napos frontthatás komplexek CV rizikóval rendelkező atmosphericus tényezőnek számíthatnak.

Eredményeinkben kimutattuk minden CV kockázatot jelentő atmosphericus paraméter saját „time lag effect”-jét.

A nemzetközi szakirodalomban elsőként végeztük el Magyarországra és Franciaországra vonatkozó atmosphericus paraméterek CV hatásaira vonatkozó összehasonlító kutatást. Kimutatásra került, hogy Bordeaux régióban a hőmérséklet, légköri nyomás és szélesség rendelkezett CV esetszám emelő hatással. A kutatás keretén belül bizonyítottuk, hogy a Magyarországon kifejlesztett Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban is alkalmazható.

Vizsgálataink identifikáltak, a szakirodalomban szintén elsőként, egy kifejezett atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopulációt. A diabétessel, hiperlipidaemiával, hypertoniával és előző CV betegséggel rendelkező egyének meghatározott atmosphericus kondíciók esetén nagyobb kockázatot mutattak ACV betegség kialakulására. A demographiai jellemzőkön belül, a férfiaknál mutattunk ki frontérzékenységet, illetve vizsgálatunk az idősebb generációnál kifejezettebb atmosphericus érzékenységet detektálta.

Vizsgálati eredményeink alapján meghatározott atmosphericus paraméterek emelték a CRP, LDH, INR, LDL, CHOL, Fvs, Hgb, Thr laborértékeket. A nemzetközi szakirodalomban elsőként mutattuk ki a frontthatások, INR és LDL laborparaméterekre való érték emelő hatását.

Kutatásunkban cardiovascularis-meteorológiai komfort zónák meghatározása is történt, mely atmosphericus paraméter kondíciók esetén kevesebb ACV hospitalizáció fordult

elő. Ez alapján az occlusio frontális, illetve a hidegfront-occlusio frontális mintázat rendelkezik protektív CV hatással.

Kutatási eredményeink a jövőben hasznosíthatóak a klinikai ellátás területén és segítséget jelenthetnek új CV prevenciós stratégiák kialakításában az atmosférikus paraméterek negatív CV hatásai ellen.

## Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Nemes Attila Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette kutatásom elvégzését és inspiráló szakmai iránymutatásaival, tanácsaival és életbölcességével mindvégig vezetett, támogatott és hozzájárult munkám sikeréhez. Mély hálával köszönöm, hogy Professzor Úr személyében egy számomra nagyon sokat jelentő, követendő értékrendet és szakmai példaképet kaphattam. Professzor Úrtól kapott emberi és szakmai útmutatásokat életreszólóan fogom őrizni és követni.

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Rácz Károly Professzor Úrnak, a Doktori Tanács volt elnökének, a doktori iskolába való bekerülésem utáni biztatását és kutatásom elvégzésére való inspirálását. Professzor Úr e sorok írásakor már nincs közöttünk, azonban személye felejthetetlen.

Köszönöm az Érsebészeti Tanszék volt igazgatójának, Entz László Professzor Úrnak, az Érsebészeti Tanszék jelenlegi vezetőjének Sótonyi Péter Professzor Úrnak, illetve az Érsebészeti Tanszék profilvezetőjének Szeberini Zoltán Docens Úrnak, hogy lehetővé tették munkám elvégzését.

Köszönet illeti az Érsebészeti Tanszék minden dolgozóját, akik valamilyen formában hozzájárultak munkám sikeréhez.

Köszönöm Dékán Máriának, a Szív és Érsebészeti Tanszék munkatársának, munkám során való támogatását, biztatását, mely nagyon sokat jelentett. Személyének megismerése és barátsága, munkám értékes ajándéka.

Hálásan köszönöm Rakovics Mártonnak, az Eötvös Lóránd Tudományegyetem- Statisztika tanszék tanársegédjének a statisztikai anyag részben nyújtott szakmai támogatását. Szakmai profizmusa nélkülözhetetlen részt jelentett a kutatásban.

Köszönöm az Országos Orvosmeteorológia Intézet és az Országos Vérellátó Szolgálat, kutatásunkban való készséges közreműködését.

Köszönöm a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Département Cardiovasculaire részlegének kollaborációs munkáját és külön köszönet illeti Philippe Gosse Professzor Urat építő jellegű szakmai tanácsaiért.

Hálásan köszönöm dr. Becker Dávid (Semmelweis Egyetem Kardiológiai Tanszék) és dr. Hüttl Tivadar (Semmelweis Egyetem Szívsebészeti Tanszék) értékes házbírálatát.

Végtelen hálával tartozom Testvéremnek, Dr. Boussoussou Melindának, aki nélkül e dolgozat nem jöhetett volna létre.

Szeretném megköszönni Szüleimnek, Nagszüleimnek és Testvéremnek, hogy mindig bátorítottak, támogattak és lehetővé tették, hogy ezt a szép hivatást végezhetem. Nekik köszönhetek mindent. Az Ő életük és személyük a legnagyobb áldás számomra. Szavakkal nehezen kifejezhető a köszönetem mindazért a szeretetért, biztatásért és támogatásért, amivel annyi éven keresztül mellettem álltak.

### *Ajánlás*

Dolgozatomat Dr. Szirmai Imre Professor Úr emlékének ajánlom. Személye munkám során végig követendő példát jelentett.

Professor Úr érdeklődési körébe tartozott a légköri paraméterek egészségre gyakorolt hatása is, az alábbi gondolatait Idegtelelés c. könyvéből idézem: *„Az emberi valóságot kíméletlenül és kivédhetetlenül befolyásoló tényezők közül én az első helyre a meteorológiai változásokat teszem. Az időjárás változások nélkül a homo sapiens talán ki sem fejlődött volna. Az időjárás- változások mindenkire hatnak. A program benne van az indiviidumok idegrendszerében, ezt bizonyítja, hogy nem mindenkire hatnak egyformán, de nem mindenkire hatnak különbözőképpen.”*

## Irodalomjegyzék

1. Costello A, Abbas M, Allen A, Ball S, Bell S, Bellamy R, Friel S, Groce N, Johnson A, Kett M, Lee M, Levy C, Maslin M, McCoy D, McGuire B, Montgomery H, Napier D, Pagel C, Patel J, de Oliveira JA, Redclift N, Rees H, Rogger D, Scott J, Stephenson J, Twigg J, Wolff J, Patterson C. (2009) Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet*, 16:1693-733.
2. Core Writing Team, Pachauri RK, Reisinger A, et al. *Climate Change 2007 Synthesis Report*. Intergovernmental Panel on Climate Change, Geneva, 2007: 2-6.
3. Bartholy J, Pongrácz R, Gelybó Gy, Szabó P. (2008) Milyen mértékű változás várható a Kárpát-medence éghajlati szélsőségeiben a XXI. század végére? *Légkör*, 53(3):19-23.
4. Swynghedauw B. (2009) Medical consequences of global warming. *Presse Med*, 38:551-61.
5. Besancenot JP. (2000) Le réchauffement climatique et la santé. *Les Cahiers du MURS*, 39(3):37-48.
6. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. (2009) The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*, 101(15):1182-9.
7. Naghavi M, GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385:117-171.
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P és mtsai. *European Cardiovascular Disease Statistics*. European Heart Network AISBL Publishing company, Brussels, 2012: 8.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular



Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37(29):2315-2381.

10. Murray CJL, Lopez, AD, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health. *The Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard University Press, 1996:4-5.

11. Boussoussou N, Boussoussou M. Climate Change is one of the biggest threats to global health. It is time for new horizons in preventive medicine - review of the latest knowledge on the health effects of climate change on acute cardiovascular diseases. In: Leon V. Berhardt (szerk.), *Advances in Medicine and Biology*. Nova Science Publishers, New York, 2018: 180-203.

12. Holicska Sz. *Emberpróbáló időjárás - Orvosmeteorológiáról mindenkinek*. Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest, 2008:33.

13. Boussoussou M, Boussoussou N, Entz L, Nemes A. Cardiogen thromboembolia kockázati tényező: légköri paraméterek hatása korunk “cardiovascularis járványára”, a pitvarfibrillációra. *Érbetegségek*, 2015. (1): 13-17.

14. Zikic M, Žikic TR. (2018) Meteoropathy and meteorosensitive person. *Meteoropathy and Med Pregl*, 71 (3-4): 131-135.

15. Kérdő I. (1951) *Időjárás és a vegetatív idegrendszer*. *Időjárás*, 55:136-144.

17. Mackensen SV, Hoeppe P, Maarouf A, Tourigny P, Nowak D. (2005) Prevalence of weather sensitivity in Germany and Canada. *Int J Biomet*, 49:156-166.

18. Luan G, Yin P, Li T, Wang L, Zhou M. (2017) The years of life lost on cardiovascular disease attributable to ambient temperature in China. *Scientific Reports*, 7:13531.

19. Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. (2006) Climate change and human health: impacts, vulnerability and public health. *Public Health*, 120(7):585-96.

20. Medina-Ramón M, Schwartz J. (2007) Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatisation and effect modification in 50 US cities. *Occup Environ Med*, 64(12):827-33.
21. Sheridan S. (2007) A survey of public perception and response to heat warnings across four North American cities: an evaluation of municipal effectiveness. *Int J Biometeorol*, 52(1):3-15.
22. Boussoussou N, Boussoussou M, Entz L, Nemes A. (2014) Occurrence of acute cardiovascular diseases under different atmospheric parameters. *Orv Hetil*, 6;155(27): 1078-82.
23. Ohashi Y, Katsuta T, Tani H, Okabayashi T, Miyahara S, Miyashita R. (2018) Human cold stress of strong local-wind "Hijikawa-arashi" in Japan, based on the UTCI index and thermo-physiological responses. *Int J Biometeorol*, 62(7): 1241-1250.
24. Kent ST, McClure LA, Judd SE, Howard VJ, Crosson WL, Al-Hamdan MZ, Wadley VG, Peace F, Kabagambe EK. (2014) Short and Long-Term Sunlight Radiation and Stroke Incidence. *Ann Neurol*. 73(1): 32–37.
25. Bown MJ, McCarthy MJ, Bell PR, Sayers RD. (2003) Low atmospheric pressure is associated with rupture of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25(1):68-71.
26. Davis RE, McGregor GR, Enfield KB. (2016) Humidity: A review and primer on atmospheric moisture and human health. *Environ Res*, 144:106-116.
27. Stout RW, Crawford V. (1991) Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*, 338(8758):9-13.
28. Cook NS, Ubben D. (1990) Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*, 11(11):444-51.
29. Jorge JE, Cagy M, Mesquita ET, Costa TL, Moscavitch SD, Rosa ML. (2009) Seasonal variation in hospitalizations due to heart failure in Niterói city, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*, 43(3):555-7.

30. Wittert GA, Or HK, Livesey JH, Richards AM, Donald RA, Espiner EA. (1992) Vasopressin, corticotrophin-releasing factor, and pituitary adrenal responses to acute cold stress in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(3):750-5.
31. Leppäluoto J, Korhonen I, Huttunen P, Hassi J. (1988) Serum levels of thyroid and adrenal hormones, testosterone, TSH, LH, GH and prolactin in men after a 2-h stay in a cold room. *Acta Physiol Scand*, 132(4):543-8.
32. Kruse HJ, Wieczorek I, Hecker H, Creutzig A, Schellong SM. (2002) Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature. *J Lab Clin Med*, 140(4):236-41.
33. Bodis J, Csoboth I, Gazdag L, Kriszbacher I. (2010). Seasonal variation, weekly and daily rhythm of transient ischemic attack in Hungary. *Clin Appl Thromb Hemost*, 16(2):232.
34. Páldy A., Bobvos J, Vámos A, Gorove L, Buranszki-Sallai M. (2007) Effect of Elevated Temperatura on Daily Emergency Ambulance Calls: A Time Series Analysis in Budapest, Hungary 1998-2004. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* 13(2):159-169.
35. Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-TA, Marcsa B, Szilágyi B, Lovas A, Dunay G, Sótonyi P. (2015) Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. *Int J Biometeorol*. 10(7):e0132137.
36. Törő K, Väli M, Lepik D, Tuusov J, Dunay G, Marcsa B, Pauliukevicius A, Raudys R, Caplinskiene M. (2013) Characteristics of cardiovascular deaths in forensic medical cases in Budapest, Vilnius and Tallinn. *J Forensic Leg Med*, 20(8):968-71.
37. Folyovich A, Biczó D, Al-Muhanna N, Béres-Molnár AK, Fejő Á, Pintér Á, Bereczki D, Fischer A, Vadasdi K, Pintér F. (2015): Anomalous equivalent potential temperature: an atmospheric feature predicting days with higher risk for fatal outcome in acute ischemic stroke. *Environ Monit Assess.*, 187:547.
38. Schuh, A.:Biowetter. Wie das Wetter unsere Gesundheit beeinflusst. Verlag CH Back, München, 2007:10-11.

39. Boussoussou N, Boussoussou M, Nemes A. (2017) Historical overview of medical meteorology - the new horizon in medical prevention. *Orv Hetil*, 158(5): 187-191.)
40. Rékas, S. Gilgames – Agyagtáblák üzenete. Európa Könyvkiadó, Budapest, 1966:46-47.
41. Maoshing, N. The Yellow Emperor's classic of medicine. Shambhala Publications, Boston, 1995:5-8.
42. Kérdő, I. Hippokratész és a bioklimatológia. *Az Országos Orvostörténeti Könyvtár Közleményei*, 1955:107-126.
43. Abbott, ME. (1922) The evolution of modern medicine. *Can. Med. Assoc. J*, 12(3): 182–183.
44. Maoshing, N. The Yellow Emperor's classic of medicine. Shambhala Publications, Boston, 1995:157-160.
45. Kapferer, R. Die Werke des Hippokrates. Die hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Übersetzung. Hippokrates-Verlag, Stuttgart–Leipzig, 1934:41.
46. Birtalan, Gy. Avicenna „Kánon”-ja és az európai orvostudomány. *Ponticulus Hungaricus*, 2013:17(10). [http:// members.iif.hu/visontay/ponticulus/rovatok/limes/ibn-szinakanon.html](http://members.iif.hu/visontay/ponticulus/rovatok/limes/ibn-szinakanon.html) [Hungarian]
47. Schultheisz, E. Leibniz és a medicina. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió Kft, Budapest, 2013:25-27.
48. Dewhurst, K. (1962) Thomas Sydenham (1624–1689) reformer of clinical medicine. *Med. Hist*, 6(2): 101–118.
49. Besancenot, JP. (2003) La climatologie biologique et médicale en France: 1853–2003. *Press. Therm. Climat*, 140: 63–84.
50. Huth, E. (2008) Jules Gavarret's Principes Généraux de Statistique Médicale. *J. R. Soc. Med*, 101(4): 205–212.
51. Withers, C. W. Placing the enlightenment: thinking geographically about the age of reason. University of Chicago Press, Chicago, 2007:204-213.

52. Fleming, J. R. *Meteorology in America, 1800–1870*. Johns Hopkins Press, Baltimore and London, 1990.
53. Skydsgaard, M. A. (2010) It's probably in the air: Medical Meteorology in Denmark, 1810–1875. *Med. Hist*, 54(2), 215–236.
54. Gyulai É. (2015) Praxis és tudomány – Benkő Sámuel Borsod vármegyei tisztii főorvos orvosmeteorológiai naplói (*Ephemerides meteorologico-medicae*, 1794–1802). *Történelem és Muzeológia Folyóirat*, 2(1): 16–45.
55. Kamenszky I. A „magyarországi levegő” egészséges létéről általányosan. Orvosi értekezés. Pest, 1825.
56. Semmelweis I. *Dissertatio inauguralis sistens de vita plantarum*. 1844:4-6. [http://real-eod.mtak.hu/2252/1/ABO\\_%2BZ157008907.pdf](http://real-eod.mtak.hu/2252/1/ABO_%2BZ157008907.pdf)
57. Horváth, L., Varga, L., Tél, T. *A meteorológiai előrejelzések és alkalmazásaik*. Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest, 2002:79.
58. Holicska Sz. *Emberpróbáló időjárás - Orvosmeteorológiáról mindenkinek*. Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest, 2008:230-255.
59. Örményi, I. (1975) Érzékenyek vagyunk. *Heves Megyei Népújság*, 26: 9.
60. United Nation on Climate Change. <https://unfccc.int/sites/default/files/conveng.pdf>
61. Hansen J, Sato M, Ruedy R, Nazarenko L, Lacis A, Schmidt GA, Russell G, Aleinov I, Bauer M, Bauer S, Bell N, Cairns B, Canuto V, Chandler M, Cheng Y, Del Genio A, Faluvegi G, Fleming E, Friend A, Hall T, Jackman C, Kelley M, Kiang NY, Koch D, Lean J, Lerner J, Lo K, Menon S, Miller RL, Minnis P, Novakov T, Oinas V, Perlwitz JP, Perlwitz J, Rind D, Romanou A, Shindell D, Stone P, Sun S, Tausnev N, Thresher D, Wielicki B, Wong T, Yao M, Zhang S (2005) Efficacy of climate forcings. *J. Geophys. Res*, 110:1-10.
62. Xiaohong W, Wei W, Xiaoli X, Chunmei Y, Haijun H, Wende Y, Guangjun W. (2018) Net global warming potential and greenhouse gas intensity as affected by different water management strategies in Chinese double rice-cropping systems. *Sci. Rep*, 8:779.
63. NASA Goddard Institute for Space Studies. <http://svs.gsfc.nasa.gov/4609>
64. Vaughan D, Comiso Y, Allison I, Carrasco J, Kaser G, Kwok R, Holland D. (2013) *Observations: Cryosphere*. IPCC. Cambridge University Press, Cambridge, 354-355.

- 65.. Mezősi G. The Physical Geography of Hungary. Switzerland: Springer Nature,2017:102.
66. Kocsis K. Magyarország nemzeti atlasza: természeti környezet. Budapest, MTA CSFK Földrajztudományi Intézet. 2018:13.
67. Bénichou P. Classification automatique de configurations météorologiques sur l'Europe Occidentale. Météo France Monographie. 1995:8.
68. Péczely Gy. (1957) Áramlási helyzetek Magyarországon különböző makroszinoptikus helyzetekben. Időjárás, 61: 408.
69. Liboschik T, Fokianos K, Fried R. Tscount: An R Package for Analysis of Count Time Series Following Generalized Linear Models. J of Stat software,2017.
- 70.Wood SN. Core statistic. Cambridge University Press. 2015.
71. Dunay Gy, Keller É, Sótonyi P. Rendkívüli halálozás Budapesten 1940-2010. Semmelweis kiadó, Budapest, 2012.
72. Becker D, Merkely B. (2012) Akut coronariaszindróma. Orv Hetil, 153(51):2009-2015.
73. Nemes A, Acsády Gy. Az érsebészet tankönyve. Medicina könyvkiadó, Budapest, 2007.
74. Sótonyi P., Szeberini Z. Vaszkuláris medicina Semmelweis Kiadó, Budapest, 2018.
75. Wolf K, Schneider A, Breitner S, von Klot S, Meisinger C, Cyrus J, Hymer H, Wichmann HE, Peters A. (2009) Air temperature and the occurrence of myocardial infarction in Augsburg, Germany. Circulation, 120(9): 735-42.
76. Sartini C, Barry S, Whincup P, Wannamethee SG, Lowe GD, Jefferis BJ, Lennon L, Welsh P, Ford I, Sattar N, Morris RW. (2017) Relationship between outdoor temperature and cardiovascular disease risk factors in older people. Eur J Prev Cardiol, 24(4): 349–356.
77. Scovronick N, Sera F, Acquotta F, Garzena D, Fratianni S, Wright CY, Gasparri A. (2018) The association between ambient temperature and mortality in South Africa: A time-series analysis. Environ Res. 161: 229-235.

78. Barnett AG, Dobson AJ, McElduff P, Salomaa V, Kuulasmaa K, Sans S. (2005) Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health*, 59(7):551-7.
79. Hopstock LA, Wilsgaard T, Njølstad I, Mannsverk J, Mathiesen EB, Løchen ML, Bønaa KH. (2011) Seasonal variation in incidence of acute myocardial infarction in a sub-Arctic population: The Tromsø Study 1974-2004. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18:320–5.
80. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. (1998) Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 31: 1226–1233.
81. Stewart S, Keates AK, Redfern A. (2017) Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14: 654–664.
82. Stewart S, Keates AK, Redfern A, McMurray JJV. (2017) Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14:654–664.
83. Han J, Liu S, Zhang J, Zhou L, Fang Q, Zhang J, Zhang Y. (2017) The impact of temperature extremes on mortality: a time-series study in Jinan, China. *BMJ Open*, 2;7(4):e014741.
84. Goldie J, Alexander L, Lewis SC, Sherwood SC, Bambrick H. (2018). Changes in relative fit of human heat stress indices to cardiovascular, respiratory, and renal hospitalizations across five Australian urban populations. *Int J Biometeorol*. 62(3):423-432.
85. Malik M, Widlansky ME. (2015) Firefighting: Can our arteries take the heat? *Vascular Medicine*, 20(3): 219–221.
86. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, Baccini M, Biggeri A, Anderson HR, Katsouyanni K, Ballester F, Bisanti L, Cadum E, Forsberg B, Forastiere F, Goodman PG, Hojs A, Kirchmayer U, Medina S, Paldy A, Schindler C, Sunyer J, Perucci CA. (2009) High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(5):383-9.

87. Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, Baccini M, Forsberg B, Bisanti L, Kirchmayer U, Ballester F, Cadum E, Goodman PG, Hojs A, Sunyer J, Tiittanen P, Michelozzi P. (2008) Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am J Epidemiol*, 168(12):1397-408.
88. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de'Donato F, Menne B, Katsouyanni K, Kirchmayer U, Analitis A, Medina-Ramón M, Paldy A, Atkinson R, Kovats S, Bisanti L, Schneider A, Lefranc A, Iñiguez C, Perucci CA. (2010) The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health*, 16(9):37.
89. Rowell LB. (1983) Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res*, 52:367-379.
90. Wilson TE, Tollund C, Yoshiga CC, Dawson EA, Nissen P, Secher NH, Crandall CG. (2007) Effects of heat and cold stress on central vascular pressure relationships during orthostasis in humans. *J Physiol*, 585:279-285.
91. Nelson MD, Haykowsky MJ, Petersen SR, DeLorey DS, Cheng-Baron J, Thompson RB. (2010) Increased left ventricular twist, untwisting rates, and suction maintain global diastolic function during passive heat stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 298:H930-H937.
92. Hanna EG, Tait PW. (2015) Limitations to thermoregulation and acclimatization challenge human adaptation to global warming. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 12:8034–8074.
93. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. (1984) Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J*, 24;289(6456):1405-8.
94. Narang S, Banerjee A, Satsangi DK, Geelani MA. (2009) Seasonal variation in thrombogenicity of blood: a word of caution. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 17(1):25-8.
95. Oliveira RA, Rennó Sierra AP, Benetti M, Ghorayeb N, Sierra CA, Kiss DM, Cury-Boaventura MF. (2017) Impact of Hot Environment on Fluid and Electrolyte Imbalance,



Renal Damage, Hemolysis, and Immune Activation Postmarathon. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 9824192.

96. Lin H, Zhang Y, Xu Y, Xu X, Liu T, Luo Y, Xiao J, Wu W, Ma W. (2013) Temperature changes between neighboring days and mortality in summer: a distributed lag nonlinear time series analysis. *PLOS ONE*, 8:e66403.

97. Basu R, Pearson D, Malig B, Broadwin R, Green R. (2012) The effect of high ambient temperature on emergency room visits. *Epidemiology*, 23: 813–820.

98. Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, Gershunov A, Basu R. (2018) Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res*, 160:83-90.

99. McArthur, K., Dawson, J., Walters, M. (2010) What is it with the weather and stroke? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(2), 243–249.

100. Andersson HB, Seth M, Sly J, Bates E, Gurm H. (2018) Daily Temperature Fluctuations and myocardial infarction: implications of global warming on cardiac health. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(11):A1152.

101. Kim J, Shin J, Lim Y-H, Honda Y, Hashizume M, Guo YL, Kan H, Yi S, Kim H. (2016) Comprehensive approach to understand the association between diurnal temperature range and mortality in East Asia. *Science of the Total Environment*, 539:313–321.

102. Wasserman EB, Zareba W, Utell MJ, Oakes D, Hopke PK, Frampton M, Chalupa D, Beckett W, Rich DQ. (2014) Acute Changes in Ambient Temperature Are Associated With Adverse Changes in Cardiac Rhythm. *Air Qual Atmos Health*, 7(3): 357–367.

103. Feroni Casas AL, Mendes Dias SG, Biscoaro CN, Andrade M. (2016) Effects of Temperature Variation on the Human Cardiovascular System: A Systematic Review. *Climate Change and Health*, 73-87.

104. Harkin DW, Donnell MO, Butler J, Blair PH, Hood JM, Barros D'Sa AA. (2005) Periods of low atmospheric pressure are associated with high abdominal aneurysm rupture rates in Northern Ireland. *Ulster Med J*, 74(2): 113–121.

105. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, Gantt DS, Dehmer GJ. (2005) Relation of Atmospheric Pressure Changes and the Occurrences of Acute Myocardial Infarction and Stroke. *The American Journal of Cardiology*, 96(1):45-51.
106. Plavcová E, Kyselý J. (2014) Effects of sudden air pressure changes on hospital admissions for cardiovascular diseases in Prague, 1994-2009. *Int J Biometeorol*, 58(6):1327-37.
107. Wu Z, Li Y, Zhou W, Ji C, Zhao H, Liu X, Han Y. (2018) Seasonal incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm and the influence of atmospheric pressure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol*, 62(9):1733-1743.
108. Moghadamnia MT, Ardalan A, Mesdaghinia A, Keshtkar A, Naddafi K, Yekaninejad MS. (2017) Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 4;5:e3574.
109. Boussoussou N, Boussoussou M, Merész G, Rakovics M, Entz L, Nemes A. (2019) Complex effects of atmospheric parameters on acute cardiovascular diseases and major cardiovascular risk factors: data from the *Cardiometeorology<sup>SM</sup>* study. *Sci. Rep*, 23;9(1):6358.
110. Abrignani MG, Corrao S, Biondo GB, Lombardo RM, Di Girolamo P, Braschi A, Di Girolamo A, Novo S. (2012) Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*, 19(3): 342-8.
111. Dilaveris P, Synetos A, Giannopoulos G, Gialafos E, Pantazis A, Stefanadis C. (2006) Climate impacts on myocardial infarction deaths in the athens territory: The climate study. *Heart*, 92:1747–51.
112. Carder M, McNamee R, Beverland I, Elton R, Cohen G, Boyd J, Agius R (2005) The lagged effect of cold temperature and wind chill on cardiorespiratory mortality in Scotland. *Occup Environ Med*, 62(10): 702–710.
113. Friedman MR. *Appropriating the weather: Vilhelm Bjerknes and the construction of a modern meteorology*. Cornell University Press, New York, 1993:113.

114. Kveton V. (1983) Weather fronts and acute myocardial infarction. *Int J Biometeorol*, 35(1):10-7.
115. Schienle A, Stark R, Vaitl D. (1998) Biological effects of Very Low Frequency (VLF) Atmospherics in Humans: a Re-view. *Journal of Scientific Exploration*, 12:455–468.
116. Danet, S, Richard, F, Montaye, M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marécaux N, Amouyel P. (1999) Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Circulation*, 6;100(1):E1-7.
117. Eurowinter Group. (1997) Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet*, 349: 1341-1346.
118. Damnjanović Z, Jovanović M, Stojanović M. (2013) Correlation between the climatic factors and the pathogenesis of deep vein thrombosis. *Hippokratia*, 17(3): 203–206.
119. Clauss R, Mayes J, Hilton P, Lawrenson R. (2005) The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels. *Med Hypotheses*, 64(6):1198-201.
120. Kleinfelder I D, Andrade II JL, Werner S. (2009) Seasonal variation of venous thromboembolism in the subtropical climate of São Paulo, Brazil. *J. Vasc. Bras*, 8(1): 29-32.
121. Hajat S. (2017) Health effects of milder winters: a review of evidence from the United Kingdom. *Environ Health*. 5(16):109.

122. Cai J, Meng X, Wang C, Chen R, Zhou J, Xu X, Ha S, Zhao Z, Kan H. (2016) The cold effects on circulatory inflammation, thrombosis and vasoconstriction in type 2 diabetic patients. *Science of The Total Environment*, 568,271-277.
123. Dentali, F, Ageno, W, Rancan, E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, Venco A, Mannucci PM, Manfredini R. (2011) Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*, 106(3): 439-47.
124. Benouaich, V, Soler, P, Gourraud, PA Lopez S, Rousseau H, Marcheix B. (2010) Impact of meteorological conditions on the occurrence of acute type A aortic dissections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10(3): 403-6.
125. Mehta, RH, Manfredini, R, Hassan, F Sechtem U, Bossone E, Oh JK, Cooper JV, Smith DE, Portaluppi F, Penn M, Hutchison S, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA. (2002) Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation*, 106(9): 1110-5.
126. Frishman WH, Grewall P. (2000) Serotonin and the heart. *Ann Med*, 32(3): 195-209.
127. Lasica, RM, Perunicic, J, Mrdovic, I Tesic BV, Stojanovic R, Milic N, Simic D, Vasiljevic Z. (2006) Temporal variations at the onset of spontaneous acute aortic dissection. *Int Heart J*, 47(4): 585-95.
128. Law M, Wald N. (1999) Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ*, 318(7196): 1471–1480.

129. Opacic D, Ilic N, Sladojevic M, Schönleitner P, Markovic D, Kostic D, Davidovic L. (2018) Effects of atmospheric pressure dynamics on abdominal aortic aneurysm rupture onset. *Vasa*;47(2): 137-142.
130. McCarthy M.; Bell P.; Sayers, Rés mtsai (2003) Low atmospheric pressure is associated with rupture of abdominal aortic aneurysms, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 25: 68-71.
131. Law Y, Chan YC, Cheng S.W. (2017) Influence of meteorological factors on acute aortic events in a subtropical territory. *Asian Journal of Surgery*, 40(5): 329-337.
132. Li Y, Ji C, Zhang J, Han Y. (2016). The effect of ambient temperature on the onset of acute Stanford type B aortic dissection. *Vasa*, 45: 395-401.
133. Radke, KJ, Izzo JL. (2010) Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens*, 24(6): 410-6.
134. Marti-Soler H, Marques-Vidal P. (2015) Weather and cardiovascular mortality. *Heart*, 101(24): 1941-2.
135. Kawahara J, Sano H, Fukuzaki H, Saito K, Hirouchi H. (1989) Acute effects of exposure to cold on blood pressure, platelet function and sympathetic nervous activity in humans. *Am J Hypertens*, 2: 724–726.
136. Woodhouse, PR, Khaw, KT, Plummer M. (1993) Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens*, 11(11): 1267-74.
137. Widlansky M, Vita JA, Keyes MJ. (2007) Relation of season and temperature to endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in subjects without clinical evidence

of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 100(3): 518-23.

138. Keatinge WR, Coleshaw SR, Easton JC, Cotter F, Mattock MB, Chelliah R. (1986) Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am. J. Med*, 81: 795–800.

139. Schneider A, Panagiotakos D, Picciotto S, Katsouyanni K, Loewel H, Jacquemin B, Lanki T, Stafoggia M, Bellander T, Koenig W. (2008) Air temperature and inflammatory responses in myocardial infarction survivors. *Epidemiology*, 19(3): 391-400.

140. Gordon DJ, Trost DC, Hyde J, Whaley FS, Hannan PJ, Jacobs DR Jr, Ekelund LG. (1987) Seasonal cholesterol cycles: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group. *Circulation*, 76(6): 1224-31.

141. Ma Y, Olendzki BC, Li W, Hafner AR, Chiriboga D, Hebert JR, Campbell M, Sarnie M, Ockene IS. (2006) Seasonal variation in food intake, physical activity, and body weight in a predominantly overweight population. *Eur. J. Clin. Nutr*, 60: 519–528.

142. Reed HL. (1995) Circannual changes in thyroid hormone physiology: the role of cold environmental temperatures. *Arctic Med Res*, 54(2): 9-15.

143. Libby P, Egan D, Skarlatos S. (1997) Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*, 96(11): 4095-103.

144. Lusis A. (2000) Atherosclerosis. *Nature*, 407(14): 233-241.

145. Vályi-Nagy I, Pető M, Virók D, Burián K, Császár A, Heltai K, Gönczöl É. (2000) Kórokozók szerepe az atherosclerosis etiológiájában és patogenesisében. *Lege Artis Medicinae*, 10(4): 284-290.
146. Danik J, Manson J. (2013) Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 14(4): 414–424.
147. Liss Y, Frishman WH. (2012) Vitamin D: a cardioprotective agent? *Cardiol Rev*, 20(1): 38-44.
148. Caprio M, Mammi C, Rosano GM. (2012) Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch Med Sci*. 29;8(1): 4-5.
149. McGreevy C, Williams D. (2011) New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med*, 155(12): 820-6.
150. Feelisch M, Kolb-Bachofen V, Liu D, Lundberg JO, Revelo LP, Suschek CV, Weller RB. (2010) Is sunlight good for our heart? *European Heart Journal*, 31: 1041–1045.
151. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. (2009) The effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction—a systematic review. *Heart*, 95: 1760–1769.
152. Birtalan, Gy. (2013) Avicenna „Kánon”-ja és az európai orvostudomány. *Ponticulus Hungaricus*, 17: 10.
153. Modesti PA, Morabito M, Massetti L. (2013) Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*, 61(4): 908-14.

154. Morabito M, Crisci A, Orlandini S. (2008) A Synoptic Approach to Weather Conditions Discloses a Relationship With Ambulatory Blood Pressure in Hypertensives. *Am J Hypertens*, 21(7): 748-52.
155. Vencloviene J, Tamosiunas A, Radisauskas R. (2018) The influence of the North Atlantic oscillation index on arterial blood pressure. *J Hypertens*, 37(3): 513-521.
156. Luo B, Zhang S, Ma S, Zhou J, Wang B. (2012) Effects of Cold Air on Cardiovascular Disease Risk Factors in Rat. *Int J Environ Res Public Health*, 9(7): 2312–2325.
157. Kan H, London SJ, Chen H, Song G, Chen G, Jiang L, Zhao N, Zhang Y, Chen B. (2007) Diurnal temperature range and daily mortality in Shanghai, China. *Environmental Research*, 103: 424–431.
158. Yang J, Ou CQ, Ding Y, Zhou YX, Chen PY. (2012) Daily temperature and mortality: a study of distributed lag non-linear effect and effect modification in Guangzhou. *Environmental Health*, 11: 63–72.
159. Lim YH, Reid CE, Mann JK, Jerrett M, Kim H. (2015) Diurnal temperature range and short-term mortality in large US communities. *International Journal of Biometeorology*, 59: 1311–1319.
160. Wang JC, Bennett M. (2012) Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*, 111(2):245-59.



161. Chen R, Li T, Cai J, Yan M, Zhao Z, Kan H. (2014) Extreme temperatures and out-of-hospital coronary deaths in six large Chinese cities. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68(12): 1119–1124.
162. Elwood PC, Beswick A, O'Brien JR, Renaud S, Fifield R, Limb ES, Bainton D. (1993) Temperature and risk factors for ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective study. *Br Heart J*, 70: 520–523.
163. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. (1994) Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: Winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*, 343: 435-439.
164. Halonen JI, Zanobetti A, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. (2010) Associations between outdoor temperature and markers of inflammation: a cohort study. *Environ Health*, 23; 9: 42.
165. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. (1999) C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 100: 96-102.
166. Maxfield F, Tabas I. (2005) Role of cholesterol and lipid organisation in disease. *Nature*, 438(1): 612-621.
167. Lin YK, Chang CK, Wang YC, Ho TJ. (2013) Acute and prolonged adverse effects of temperature on mortality from cardiovascular diseases. *PLOS ONE*, 8:e8267.
168. Schäuble CL, Hampel R, Breitner S, Ruckerl R, Phipps R, Diaz-Sanchez D, Devlin RB, Carter JD, Soukup J, Silbajoris R, Dailey L, Koenig W, Cyrus J, Geruschkat U, Belcredi P, Kraus U, Peters A, Schneider AE. (2012) Short-term effects of air temperature

on blood markers of coagulation and inflammation in potentially susceptible individuals. *Occup Environ Med*, 69(9): 670-8.

169. European Society of Cardiology. European cardiovascular disease statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>

170. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels, 2017: 11.

171. Kim H, Heo J, Kim H, Lee JT. (2015) Has the impact of temperature on mortality really decreased over time? *Science of the Total Environment*, 512: 74–81.

172. Kysely J, Pokorna L, Kyncl J, Kriz B. (2009) Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health*, 9: 19.

173. Shaposhnikov D, Revich B, Gurfinkel Y, Naumova E. (2014) The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia. *International Journal of Biometeorology*, 58: 799–808.

174. Simini B. (2000) Serge Renaud: from French paradox to Cretan miracle. *The Lancet*, 355(9197): 48.

175. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye és mtsai. (1995) Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*, 61: 1360-7.

176. Hawkins LH, Barker T. (1978) Air ions and human performance. *Ergonomics*, 21(4): 273-8.

177. Vanhoutte PM.(1987) Cardiovascular effects of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 3: 8-11.

178. Parry M,Canziani O, Palutikof J, Linden P,Hanson C. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Cambridge University Press, New York, 2007: 37.

179. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, Urbanek T, Huebner M, Gaillard S, Carpentier P. (2018) Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*, 33(3): 163–184.

180. Keatinge, WR, Donaldson, GC. (1995) Cardiovascular mortality in winter. *Arctic Med Res*, 54(2): 16-8.

## Publikációk jegyzéke

### Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

- **Boussoussou N**, Boussoussou M, Merész G, Rakovics M, Entz L, Nemes A. Complex effects of atmospheric parameters on acute cardiovascular diseases and major cardiovascular risk factors: data from the Cardiometeorology<sup>SM</sup> study. *Sci. Rep. Nature* 2019, 23;9(1):6358. **IF:4,525**
- **Boussoussou N**, Boussoussou M, Nemes A. Historical overview of medical meteorology - the new horizon in medical prevention. *Orv Hetil.* 2017. 158(5):187-191. **IF:0,322**
- **Boussoussou N**, Boussoussou M, Entz L, Nemes A. Occurrence of acute cardiovascular diseases under different atmospheric parameters. *Orv Hetil.* 2014. 6;155(27):1078-82.
- Boussoussou M, **Boussoussou N**, Entz L, Nemes A Cardiogen thromboembolia kockázati tényező: légköri paraméterek hatása korunk “cardiovascularis járványára”, a pitvarfibrillációra. *Érbetegségek*, 2015. (1). 13-17.
- Boussoussou M, **Boussoussou N**, Merész G, Rakovics M, Entz L, Nemes A. Atmospheric fronts as minor cardiovascular risk factors, a new approach to preventive cardiology. *Journal of Cardiology.*2019.75(2):196-202. **IF:2,289**

### Az értekezés témájában megjelent könyvfejezet

- **Boussoussou N**, Boussoussou M. Climate Change is one of the biggest threats to global health. It is time for new horizons in preventive medicine - review of the latest knowledge on the health effects of climate change on acute cardiovascular diseases. In: Leon V. Berhardt (szerk.), *Advances in Medicine and Biology*. New York, 2018: 180-203.

### **Az értekezés témájához kapcsolódó előadások és poszterek**

- World Congress of Cardiology 2019 (Paris, 2019. 08. 31.-09. 04.) „Associations between atmospheric parameters and haemostatic factors: a case control study”
- World Congress of Cardiology 2019 (Paris, 2019. 08. 31.-09. 04.) „Atmospheric front patterns and acute cardiovascular diseases, a new perspective in the cardiovascular threat of global climate change”
- 12th International Meeting of the French Society of Hypertension conference (Paris, 13-15. december 2018.) “Association between atmospheric parameters and acute cardiovascular diseases' demographic characteristic“
- 11th International Meeting of the French Society of Hypertension conference (Paris, 14-15. december 2017.) “The effects of atmospheric parameters on the elderly population with cardiovascular diseases-vulnerability to meteorology”
- 10th International Meeting of the French Society of Hypertension conference (Paris, 14-15. december 2016.) “Major cardiovascular risk factors and atmospheric parameters: Evidence for an increased meteorosensitivity risk. A dangerous liaison?”
- 9th International Meeting of the French Society of Hypertension conference (Paris, 17-18. december 2015.) “Hypertension induced acute cardiovascular risk and atmospheric parameters: 2670 population based meteorosensitivity study”
- European Society of Cardiology -Eurothrombosis Summit 2014. conference (Paris, 28-30. september 2014.) “Association between acute coronary syndromes and different meteorological parameters: 1330 patients based, retrospective study”
- Országos Orvosmeteorológiai Konferencia (Budapest, 2013. május 23.) “Az időjárási frontok hatása az akut, halmozottan előforduló vascularis kórképekre”

1. kérdéscsoport	2. kérdéscsoport	Válasz
hirtelen haragú	nyugodt természetű	
kimeríti az izgalom	az izgalmat könnyen viseli	
gyorsan dönt	megfontoltan dönt	
könnyen elpirul	nem pirulékony	
szereti a társaságot	nem szereti a társaságot	
eleven, ingerlékeny	nyugodt természetű	
beszédese	hallgató	
inkább jókedvű	gyakran rosszkedvű	
könnyen tanul "kívülről"	nehezen tanul "kívülről"	
hűvös szélben jól érzi magát	hűvös szélben rosszul érzi magát	
a meleget rosszul tűri	a meleget jól tűri	
a hideget jól tűri	a hideget rosszul tűri	
nem szereti a napozást	szeret napozni	
a huzat nem zavarja	huzatban nem szeret tartózkodni	
a hőséget rosszul tűri	a hőséget jól tűri	
a hűvös szobát kedveli télen	fűtött hálósobában szeret aludni télen	
zivatar előtt rosszabb a közérzete	zivatar alatt vagy után rosszabb a közérzete	
sokat izzad	keveset izzad	

szeret kirándulni, sportolni	nem szeret kirándulni, sportolni	
sokáig tud állni	nem tud sokáig állni	
nyugalom után jobb a közérzete	mozgás után jobb a közérzete	
a hintázást jól tűri	a hintázást rosszul tűri	
magas párnán alszik szívesen	alacsony párnán alszik szívesen	
alvás közben zavarja a zörej	alvás közben nem zavarja a zörej	
keveset álmodik	sokat álmodik	
gyakran felébred éjszaka	éjszaka nem szokott felébredni	
kevés alvásra van szüksége	sok alvásra van szüksége	
felkelés után azonnal friss	felkelés után eleinte fáradt	
reggel érzi magát jobban	este érzi magát jobban	
nyitott ruhát, inget visel	zárt ruhát, inget visel	
korai kelő	későn kelő	
érzékeny a szeme a fényre	nem érzékeny a szeme a fényre	
rövidlátó	messzelátó	
kezei és lábai általában melegek	kezei és lábai általában hidegek	
betegsége magas lázzal jár	betegsége alacsony lázzal jár	
betegsége után gyorsan gyógyul	betegsége után lassan gyógyul	

lázjal járó, heveny betegségekre hajlamos	lázatlan, hosszan elhúzódó betegségekre hajlamos	
a fájdalmat rosszul tűri	a fájdalmat jól tűri	
csak nőknek: havi vérzése erős	havi vérzése gyenge	
havi vérzése előtt fájdalmak vannak	havi vérzése alatt fájdalmak vannak	
a rövid ideig tartó, nehéz munkát bírja	a hosszabban tartó, könnyebb munkát bírja	
jó étvágyú	kisevő	
nem válogat	válogatós	
a húst szereti jobban	a gyümölcsöt, főzeléket szereti	
nem szívesen sóz, fűszerez	szívesen sóz, fűszerez	
szagokra nem érzékeny	szagokra érzékeny	
esti kávézás után nehezen alszik el	esti kávézás után könnyen alszik el	
az alkoholt jól bírja	az alkoholt rosszul bírja	
előnyben részesíti a tejet	a teát szereti	

**Melléklet 1. Kérdő-féle meteoroszenzitivitást mérő teszt**