

Acut cardiovascularis kórképek morbiditás vizsgálata különböző atmosphericus paraméterek tükrében

Doktori tézisek

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

BEVEZETÉS

Az anthropocén korában a globális klímaváltozás egészségügyi hatásai valós népegészségügyi veszélyt jelentenek. Az ecosphaera természeti rendszerének az emberi szervezet is része, tehát az emberi szervezet a környezeti tényezőkkel folyamatos kölcsönhatásban lévő rendszerként tekinthető. 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. A globális klímaváltozás emberi szervezetre való direkt úton történő hatása az atmosphericus paramétereken keresztül valósul meg. A cardiovascularis (CV) betegségek kialakulása multifaktoriális okokra vezethető vissza, melyben a környezeti tényezők is szerepet játszanak. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján elmondható, hogy a legtöbb természeti környezettel kapcsolatos mortalitás, a CV betegségeket érinti. 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 jövőben a globális klímaváltozás által okozott extrém atmosphericus paraméterhatások, minor CV rizikótényezőként tovább emelhetik az ACV betegségek már egyébként is magas morbiditási és mortalitási számát. A Framingham Study által meghatározott major CV rizikótényezők jól ismertek, azonban az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező hatása még mindig alábecsült jelentőségű. A WHO 2009-es Protecting Health from Climate Change című külön kiadványában hívta fel a figyelmet az orvosi kutatások fontosságára, a különböző atmosphericus paraméterek egészségügyi hatásának vizsgálatára, annak érdekében, hogy új prevenciós stratégiák létrehozására legyen lehetőség. A WHO ezen iránymutatására reflektálva kezdtük el és hoztuk létre kutatásunkat a Semmelweis Egyetem, Érsebészeti Tanszékén.

Kutatásomban a globális klímaváltozás hatására egyre extrémebb képet mutató különböző atmosphericus 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 haemostaticus és inflammatoricus paraméterek atmosphericus érzékenységének vizsgálatát. Továbbá kollaboráció keretén belül, az első közös franciaországi és magyarországi összehasonlító vizsgálat is elvégzésre került az atmosphericus paraméterek ACV betegségekre tett hatásaira vonatkozóan.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálati eredményeinket az atmosphericus paraméterek minor CV rizikótényező szerepének bizonyítására szántuk. Vizsgálni kívántuk az atmosphericus paraméterek ACV betegségek morbiditására tett hatásainak jellemzőit. Atmosphericus paraméterhatások elleni CV prevenciók stratégia nem szerepel 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.

Kutatásomban célul tűztük ki az alábbi kérdések megválaszolását:

1. Az atmosphericus paraméterek emelik az acut CV betegségek morbiditási számát?
2. Az atmosphericus paraméterek változása és complex interakciója nagyobb CV hatással rendelkezik, mint az atmosphericus paraméterek individuális CV hatása?
3. Az atmosphericus paraméterek különböző hatással rendelkeznek a különböző típusú acut CV kórképekre?
4. Az atmosphericus paramétereken belül a fronthatások légköri komplexitásuk okán a legösszetettebb CV hatással rendelkező paraméterek? 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 bírnak?
7. A major CV rizikótényezőkkal 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 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?

MÓDSZEREK

Több centrumos vizsgálatunkat Budapesten a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán, 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.

1. Geographicus régió, atmosphericus paraméterek és kórházi felvételre kerülő betegadatok

1.1. Vizsgálatba bevont betegek és egészséges alanyok

Több centrumos vizsgálatunkban 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 CV 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 rizikótényező és laborparaméter profilt tartalmaz. Az egészséges véradó donorok laborparaméter profiljának (Hgb, fvs, thr) rögzítése külön adatbank létrehozásával történt.

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).

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).

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), szélesség (km/h), fronthatás (anticiklonális helyzet/nincs fronthatás, melegfronti hatás, hidegfronti hatás, oclusios fronthatás, stacionárius fronthatás).

1.3. Statisztikai elemzés

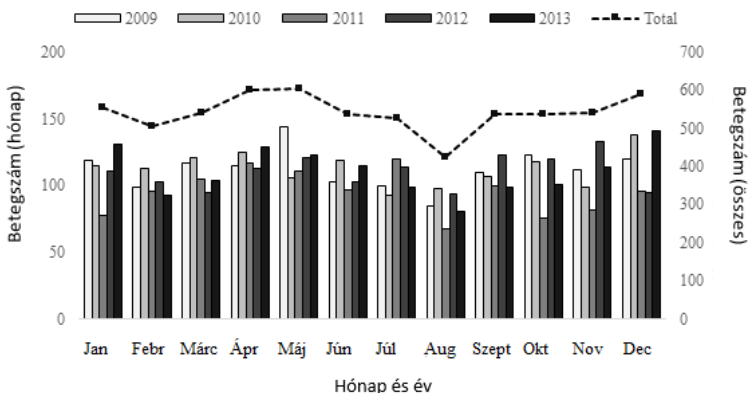
Vizsgálati adataink elemzését az R statisztika programcsomag 3.4.3 verziójával (R Core Team, Vienna), továbbá a tscout és az mgcv csomag használatával végeztük.

Az atmosphericus paraméterek, valamint a frontok ACV betegségekre tett individuális és interakciós hatásainak vizsgálatára általános esetben és a vulnerabilitást mutató subpopulációk identifikálására, idősoros Poisson általánosított lineáris modellt alkalmaztunk (Poisson time-series Generalized Linear Model: Poisson tsGLM), továbbá Poisson általánosított additív modelleket (Generalized Additive Model: GAM) használtunk. Minden statisztika próbánál a szignifikancia-szint $p < 0,05$ -nél került megállapításra.

EREDMÉNYEK

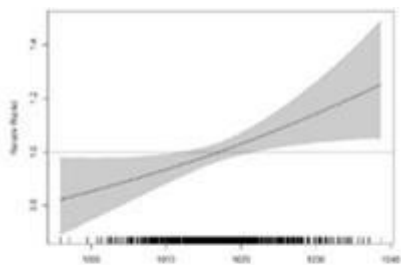
„A” vizsgálat:

Az acut hospitalizáció eloszlását kifejezett szezonális jellemezte. (1. ábra)

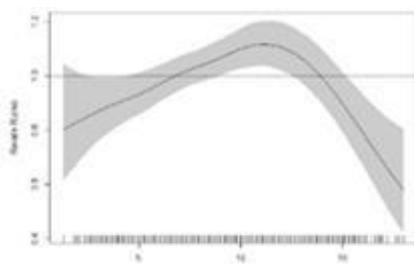


Ábra 1. Az esetszám és az aggregált esetszám havi lebontásban történő alakulása.

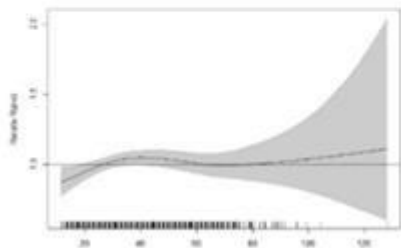
A vizsgált atmosphericus paraméterek között a hőmérséklet (1 nap lag; $p=0,001$), a hőmérséklet változás ($p=0,000$), a légnyomás (2-7 nap lag ; $p=0,002$), a páratartalom ($p=0,039$) és a szélesség (1 nap lag; $p=0,027$) meghatározott légköri kondíciói emelték az ACV betegségek morbiditási számát. (2. ábra)



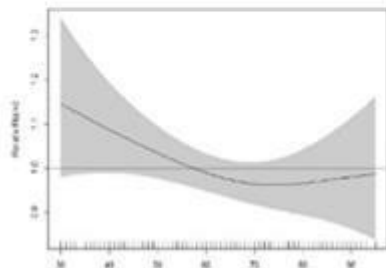
Légi nyomás



Hőmérséklet fluktuáció



Szélsebesség



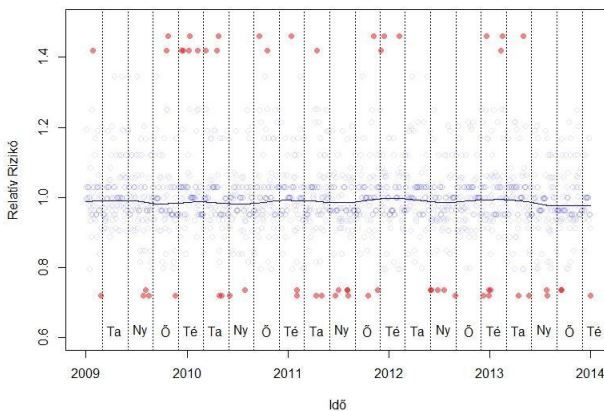
Páratartalom

Ábra 2. Atmosphericus paraméterek hatása az RR értékre.

Vizsgálatunk során három interakciós atmosphericus kondíció complexet határoztunk meg, mely atmosphericus kondíciók esetén nőtt az ACV hospitalizációs szám: 1. magas hőmérséklet ($30 \text{ }^{\circ}\text{C} \leq$)+magas páratartalom ($40\% \leq$) 2. hőmérséklet változás ($5^{\circ}\text{C} \leq$)+ páratartalom változás ($40\% \leq$) 3. hőmérséklet változás ($5^{\circ}\text{C} \leq$)+ páratartalom változás ($40\% \leq$)+ szél változás ($2 \text{ m/s} \leq$). A vizsgálatban detektált hatások szezonalitástól függetlenül érvényesültek.

„B” vizsgálat:

A fronthatások (típustól függetlenül), 2 napos lag effect hatással, szignifikánsan emelték a morbiditást ($p=0,005$). Pozitív szignifikáns asszociációt lehetett megfigyelni az ACV hospitalizáció és a hideg fronti kondíció között ($p<0.001$). Vizsgálatunk során 3 napos frontmintázat komplexeket határoztunk meg, melyek emelték az ACV kórképek incidenciáját: 1. anticiklon-anticiklon-melegfront, 2. melegfront-stacionárius front-stacionárius front, 3. anticiklon-hideg front-occlusios front. (3. ábra) Vizsgálatunk során CV protektív tényezőket is detektáltunk. Az occlusios típusú fronthatás (2 napos lag effect ($p=0,016$) és a hideg front-occlusios front-hideg front mintázat ($p=0,031$) protektív tényezőnek bizonyult, mely kondíciók során a morbiditás csökkenést mutatott.



Ábra 3. Idősoros ábra a frontmintázatok hatásának relatív rizikójára vonatkozóan.

“C” vizsgálat:

Kimutatásra került, hogy a diabeteses, hyperlipidaemiás, hypertoniás és előző CV betegséggel rendelkező ACV betegek morbiditási száma emelkedik meghatározott atmosphericus paraméter változások esetén. A legerősebb szignifikáns kapcsolat a diabetes-el rendelkező subpopuláció esetén volt megfigyelhető. (1. táblázat)

Táblázat 1. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk atmosphericus 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 átlag légköri nyomás, hPa	1.006	1.000	1.012	0.036
Napi átlag páratartalom, %	0.992	0.989	0.996	<0.001
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
Napi hőmérsékletváltozás $\geq 5^{\circ}\text{C}$	1.480	1.062	2.062	0.020
Napi páratartalom változás $\geq 40\%$	0.351	0.159	0.773	0.009
Napi átlaghőmérséklet, $^{\circ}\text{C}$	0.987	0.978	0.997	0.009
Napi átlag páratartalom, %	0.992	0.987	0.998	0.005
Napi szélesség átlag 2 m/s érték felett	1.693	1.214	2.360	0.002
Napi hőmérsékletváltozás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és páratartalom változás $\geq 40\%$ interakció	2.429	1.088	5.424	0.030
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 páratartalom változás $\geq 40\%$	1.659	1.045	2.633	0.031
Napi átlag páratartalom, %	0.993	0.988	0.999	0.021
Napi hőmérsékletváltozás $\geq 5^{\circ}\text{C}$ és páratartalom változás $\geq 40\%$ interakció	0.511	0.314	0.830	0.007
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 átlag légköri nyomás, hPa	1.008	1.002	1.015	0.015
Napi átlag páratartalom, %	0.991	0.987	0.995	<0.001
Napi hőmérsékletváltozás $\geq 5^\circ\text{C}$ és napi szélesebbég átlag ≥ 2 m/s	1.317	1.046	1.658	0.019

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

Meghatározott front mintázatok szintén emelték egyes major CV rizikófaktorral rendelkező egyének morbiditási kockázatát (2. táblázat)

Táblázat 2. Regressziós eredmények a különböző major rizikótényezővel rendelkező subpopulációk front érzékenységeinek meghatározására (max. 2 nap lag).

† A Poisson-modellből† származó légköri paraméterek relatív rizikó becslése a hypertóniás betegséggel rendelkező subpopuláció esetszmainak becslésére (n=2'886)

Lag	Weather front	Relative risk	CI95% lower	CI95% upper	p-value
	4*	1.154	1.026	1.297	0.017
1 nap	3*	0.847	0.750	0.957	0.008
	4*	0.889	0.799	0.990	0.032

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

Lag	Weather front	Relative risk	CI95% lower	CI95% upper	p-value
	3*	1.251	1.012	1.547	0.038
	4*	1.246	1.029	1.509	0.024
2 nap	3*	0.790	0.649	0.961	0.018

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

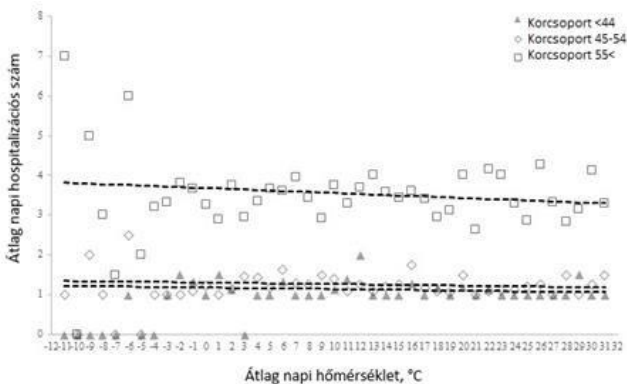
Lag	Weather front	Relative risk	CI95% lower	CI95% upper	p-value
2 nap	3*	0.782	0.674	0.907	0.001
	4*	0.866	0.76	0.986	0.030

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

Lag	Weather front	Relative risk	CI95% lower	CI95% upper	p-value
2 nap	3*	0.802	0.652	0.986	0.036

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

Nemek morbiditási eloszlásának tekintetében a férfiak rendelkeztek a legnagyobb mértékű morbiditással az összes front típust tekintve, melyen belül a legnagyobb front szenzitivitást a hideg frontra mutatták (78%). A nők a legkifejezettebb front szenzitivitást stationarius front esetén mutatták (40,1%). Életkori tulajdonságokat tekintve, az 55 évnél idősebb populáció mutatta a legmagasabb számú morbiditást az összes fronttípus tekintetében, mindkét nemre vonatkozóan. (4. ábra)



Ábra 4. Átlagos napi hospitalizációs szám az átlagos napi hőmérséklet függvényében, korcsoport eloszlás figyelembe vételével.

„D” vizsgálat:

Egészséges véradók vizsgálati csoportjában a Hgb labor paraméter mutatott szignifikáns kapcsolatot a napi középhőmérséklet alakulásával (8-14 napos lag effect; $p=0,008$). A Fvs és Thr értékeket tekintve egyik atmosphericus paraméterre vonatkozóan sem volt szignifikáns összefüggés kimutatható. Az ACV betegek körében az összes vizsgált labor paraméter (Fvs, Hgb, Thr) szignifikáns összefüggést mutatott, meghatározott atmosphericus paraméterekkel. A Hgb labor érték összefüggést mutatott az átlagos napi középhőmérséklet (15-21 nap lag effect; $p=0,006$), a napi hőmérsékletingadozás (2-7 nap lag effect; $p=0,000$) és az átlagos páratartalom (0 nap lag effect; $p=0,005$) atmosphericus kondíciókkal. A Fvs labor érték összefüggést mutatott a légköri nyomás (1 nap lag effect; $p=0,015$) atmosphericus kondícióval. A Thr labor érték összefüggést mutatott az átlagos napi középhőmérséklet (15-21 nap lag effect; $p=0,029$) és a légköri nyomás (1 nap lag effect; $p=0,007$) atmosphericus kondíciókkal. A CRP, LDH, INR, LDL, CHOL labor értékek szignifikáns összefüggést mutattak meghatározott atmosphericus paraméter kondíciókkal. A laborparaméter értékek a napi hőmérsékletingadozás, a napi átlaghőmérséklet és a légköri nyomás

atmosphericus kondíciók hatásaira egyforma tendenciával változtak. (3. táblázat) Napi hőmérsékletingadozás, alacsony hőmérséklet, magas légköri nyomás megléte esetén a CRP, LDH, INR, LDL, CHOL értékei emelkedtek. Fronthatás (típustól független) megléte esetén az INR és LDL laborparaméter értékek emelkedtek.

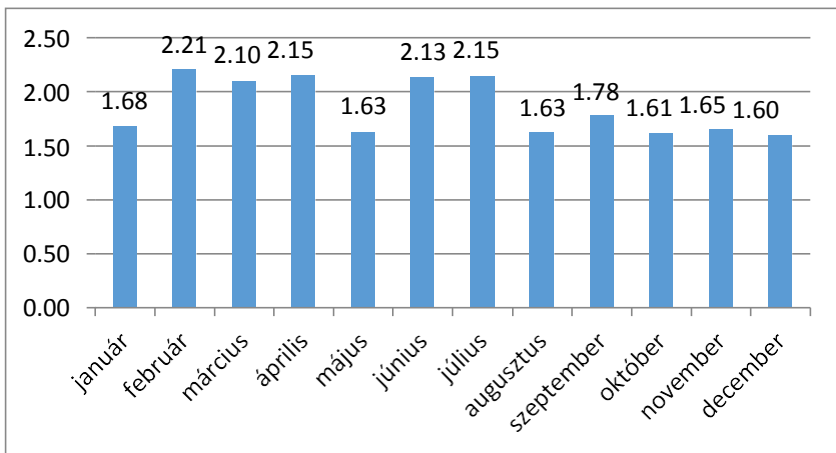
Táblázat 3. A CV rizikót jelentő laborparaméterek és atmosphericus paraméterek regressziós értékei.

CRP	becsült szabadságfok	F-érték	P-érték
középhőmérséklet	1,50	0,742	0,002
léghőmérséklet 2-7 nap lag	2,44	1,547	0,000
maximum szélsőségség	1,36	0,879	0,004
maximum szélsőségség 2-7 nap lag	2,16	1,141	0,003
LDH	becsült szabadságfok	F-érték	P-érték
középhőmérséklet 15-21 nap lag	1,27	0,807	0,004
maximum szélsőségség	1,13	1,119	0,001
INR	becsült szabadságfok	F-érték	P-érték
középhőmérséklet	2,41	0,848	0,013
középhőmérséklet 8-14 nap lag	2,81	2,215	0,000
napi hőmérsékletváltozás	1,55	0,641	0,016
napi hőmérsékletváltozás 2-7 nap lag	2,27	1,491	0,000
léghőmérséklet	2,70	1,055	0,008
léghőmérséklet 1 nap lag	5,16	2,442	0,000
maximum szélsőségség 2-7 nap lag	0,99	0,457	0,022
front	4,00	4,747	0,001
LDL	becsült szabadságfok	F-érték	P-érték
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 hőmérsékletváltozás	1,16	0,484	0,024
napi hőmérsékletváltozás 1 nap lag	3,15	1,203	0,007
napi hőmérsékletváltozás 8-14 nap lag	1,01	0,442	0,023
léghőmérséklet	2,40	2,600	0,000
léghőmérséklet 1 nap lag	1,39	0,578	0,016
léghőmérséklet 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
CHOL	becsült szabadságfok	F-érték	P-érték

középhőmérséklet	1,80	0,903	0,003
középhőmérséklet 8-14 nap lag	2,10	1,235	0,000
napi hőmérsékletváltozás 1 nap lag	2,31	0,864	0,015
léghőnyomás 2-7 nap lag	1,55	1,301	0,000
maximum szélesség 2-7 nap lag	0,95	0,401	0,030

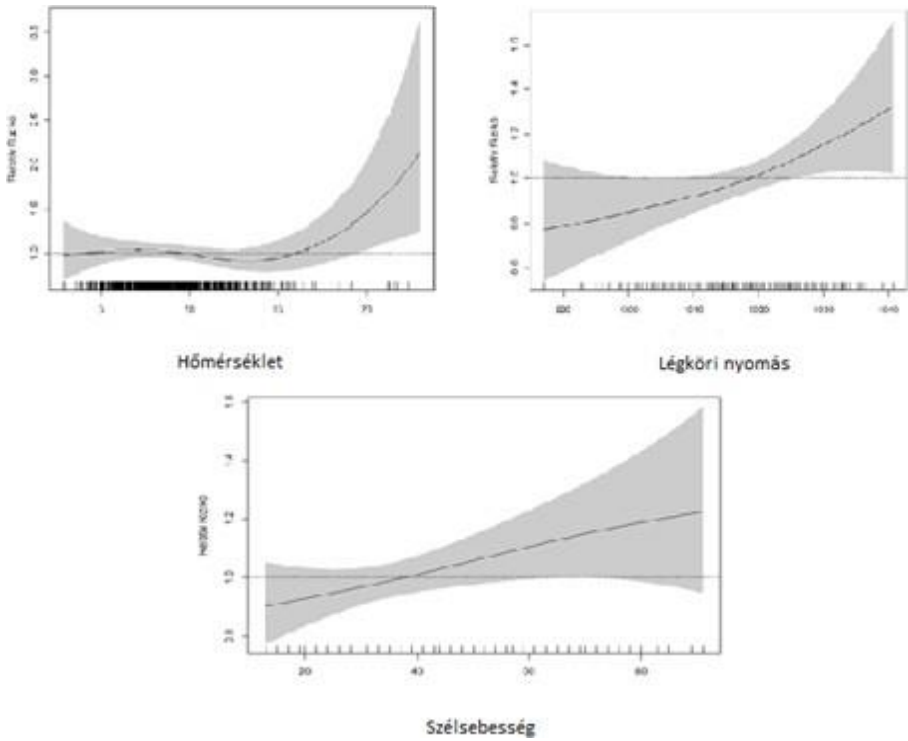
„E” vizsgálat

Bordeaux vizsgálati területén szezonális nem volt detektálható. (5. ábra)



Ábra 5. Az ACVB esetek napi átlagos száma havi lebontásban.

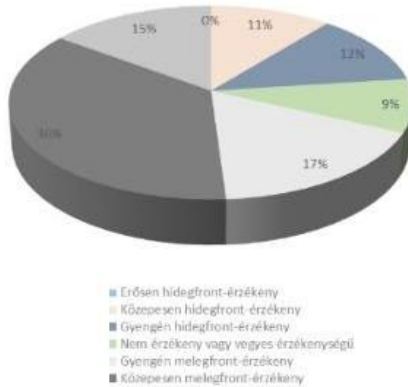
Bordeaux-ban és Budapesten a vizsgált beteg populáció demographiai profiljára vonatkozóan szignifikáns eltérés nem volt [Budapest: átlagéletkor 67.7±13.1; átlagéletkor (férfi) 66.5±13.0, átlagéletkor (nő) 69.8±12.9; Bordeaux: átlagéletkor 66.9 ±17.7, átlagéletkor (férfi) 64.6±15.6, átlagéletkor (nő) 70.2±19.9]. Bordeaux-ban és Budapesten a vizsgált beteg populáció major CV rizikótényező profilját tekintve a hypertoniás, diabeteses és előző CV betegséggel rendelkezők aránya között 10% vagy ennél kevesebb differencia volt. Jelentős esetszámbeli eltérés a hyperlipidaemia tekintetében volt detektálható, Bordeaux-ban 25,3%-al kevesebb volt a hyperlipidaemiával rendelkező betegek aránya. A vizsgált atmosphericus paraméterek között Bordeaux-ban a hőmérsékletingadozás (8-14 nap lag effect; p=0,004), a légköri nyomás (1 nap lag effect; 0,004) és a szélesség (p=0,016) meghatározott légköri kondíciói rendelkeztek esetszám emelő hatással. (6. ábra)



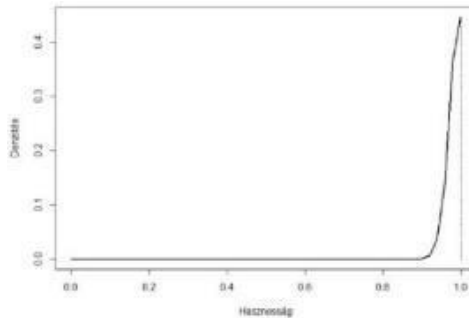
Ábra 6. Atmosphericus paraméterek hatása az RR értékre.

„F” vizsgálat:

A Kérdő-féle frontérzékenységi teszt a vizsgált populáció melegfront szenzitivitását mutatta. (7. ábra) Vizsgálatunk során a kitöltött kérdőív kitűnő alkalmazhatóságát detektáltuk. (8. ábra)



Ábra 7. Kérdő féle meteoroszenzitivitási teszt eredménye.



Ábra 8. Kernel-féle denzitás görbe

KÖVETKEZTETÉSEK

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

1. Megerősítettük azon vizsgálatok eredményeit, melyek szerint az ACV 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. A magas légköri nyomás, erős szélesebség és magas páratartalom CV rizikótényezőnek bizonyult. Meghatározott atmosphericus paraméterek napi szintű fluktuációja CV rizikótényezőt jelentenek. A hőmérséklet, légköri nyomás és szélesebség változás esetén emelkedik az ACVB hospitalizációs szám. Tekintettel arra, hogy a globális klímaváltozás hatására a rövid időn belüli hőmérsékletingadozások is egyre gyakoribbá válnak, ennek figyelembe vétele fontos tényező a CV ellátás területén.
2. Új eredményként mutattuk ki, hogy az atmosphericus paraméterek, egyedi hatásukon túlmutatóan, meghatározott complex interakciós atmosphericus kondícióhatáson keresztül erősebb CV rizikótényező tulajdonsággal rendelkeznek. Három interakciós atmosphericus kondíció complex-et határoztunk meg, mely atmosphericus kondíciók esetén nőtt az acut CV hospitalizációs szám.
3. Kutatásunk alapján a légköri paraméterek a különböző acut CV kórképek mindegyikében betölthetnek trigger szerepet, a CV kórkép típusától függetlenül.
4. Kimutattuk, hogy a hidegfronti hatás szezonalitástól függetlenül erős atmosphericus minor CV rizikótényező. A globális klímaváltozás hatására egyre gyakoribb előfordulást mutatnak a hideg és extrém hideg atmosphericus kondíciók, ezért eredményeink figyelembe vétele a cardiovascularis ellátás területén szükségszerű lépést jelenthet a jövőben. 3 napos frontmintázat komplexeket határoztunk meg, melyek emelték az ACV kórképek incidenciáját.
5. Eredményeinkben kimutattuk minden CV kockázatot jelentő atmosphericus paraméter saját „time lag effect”-jét.
6. A demographiai jellemzőkön belül, a férfiaknál mutattunk ki frontérzékenységet. Férfiak a hidegfrontra, nők pedig a stacionárius frontra mutatták a legkifejezettebb front érzékenységet. 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 miatti egyre gyakoribb CV fenyegetettsége okán.

7. Sikeresen meghatároztunk, a szakirodalomban szintén elsőként, egy kifejezett atmosphericus vulnerabilitást mutató subpopulációt. A diabetessel, hiperlipidaemiával, hypertoniával és előző CV betegséggel rendelkező egyének meghatározott atmosphericus kondíciók esetén nagyobb kockázatot mutattak morbiditás kialakulására. A legkifejezettebb vulnerabilitást a diabetessel 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. Vizsgálatunkban Magyarországon elsőként és a nemzetközi irodalmi adatokkal összehangban kimutattuk, hogy bizonyos haemostaticus és inflammatoricus factorszintek 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. 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, légköri nyomás és szélesebbégg rendelkező CV esetszám emelő hatással. Szezonalitás Budapesttel ellentétben, Bordeauxban nem volt detektálható, 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. Vizsgálataink alapján a Kérdő-féle meteoroszénzitivitást mérő teszt más szélességi körön fekvő országban is alkalmazható.
11. Kutatásunkban cardiovascularis-meteorológiai komfort zónák meghatározása történt, mely atmosphericus paraméter kondíciók protektív tényezőnek bizonyultak és esetükben kevesebb ACV hospitalizáció fordult elő.
12. Eredményeink alapján a jelenleg érvényben lévő orvosmeteorológiai előrejelző rendszer bővíthető a kutatásunk által újonnan meghatározott front- mintázatok, interakciós atmosphericus kondíció complex-ek, illetve kimutatott lag-effect hatások figyelembe vételével. A kutatási eredmények alapján létrejövő következtetések általi prevenciós stratégiák a jövőben a klinikai

alkalmazás gyakorlatába kerülhetnek, mely prevenció programokban különös hangsúlyt kell fektetni az általunk vulnerabilisnek kimutatott csoportok prevenciójára is.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent 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 CardiometeorologySM 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. *Értekezések*, 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”
- Országos Orvosmeteorológiai Konferencia. “Az időjárási frontok hatása az akut, halmozottan előforduló vascularis kórképekre” (Budapest, 2013. május 23.)
- 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”