

## ISCHAEMIÁS STROKE ÉS SZÍVINFARKTUS TÉLEN. A FELLÉPÉS ÉS KIMENETEL ÖSSZEHAJONLÍTÁSA LÉGKÖRI PARAMÉTER ALAPJÁN

### ISCHEMIC STROKE AND MYOCARDIAL INFARCT IN WINTER. COMPARISON OF THE ONSET AND OUTCOME BASED ON AN ATMOSPHERIC PARAMETER

Folyovich András<sup>1</sup>, Biczó Dávid<sup>1,2</sup>, Al-Muhanna Nadim<sup>1</sup>, Jarecsny Tamás<sup>1</sup>, Radics Péter<sup>3</sup>, Kazinczy Rita<sup>3</sup>, Pintér Ferenc<sup>4</sup>, Pintér Ádám<sup>5,6</sup>, Fejős Ádám<sup>4,7</sup>, Fisher Antal<sup>4</sup>, Berezki Dániel<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Neurológiai Osztály – Stroke Centrum, *andras.folyovich@janoskorhaz.hu*,

<sup>2</sup>DRK Krankenhaus Neuwied, *biczo.david@gmail.com*, <sup>3</sup>Szent János Kórház, III. Belgyógyászati – Kardiológiai Osztály, *radics.peter.88@gmail.com*, *rita.kazinczy@gmail.com*, <sup>4</sup>Meteo Klinika Ltd., Budapest, *ferenc.pinter@icicom.hu*, <sup>5</sup>BME, MOGI Tanszék, Budapest, <sup>6</sup>ICI Interaktív Zrt., Budapest, <sup>7</sup>ELTE, Budapest, <sup>8</sup>Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, *berezki.daniel@med.semmelweis-univ.hu*

**Összefoglalás.** *Bevezetés:* az akut ischaemiás stroke, a szívinfarktus és a perifériás érbetegség mindegyike az érrendszer betegsége. Ismert ugyanakkor több eltérő jellemzőjük. Mind a neurológiai, mind a kardiológiai sürgősségi ellátás érdeke, hogy találjon olyan előre jelezhető tényezőket, melyek a szervezetre gyakorolt kedvezőtlen hatásuk révén befolyással lehetnek a megbetegedések számára és kimenetelére. Munkánk előzménye volt, hogy egy meteorológiai paramétról, az ekvivalens potenciális hőmérsékletről (EPT) sikerült bizonyítani, hogy a 30 évi átlagtól való jelentős eltérése (ún. anomáliás periódus) kedvezőtlen hatással van a stroke kimenetelére. Az EPT a különböző térségből érkező légtömegek karakterizálására alkalmas. Munkánkban ennek hatását mind szívinfarktussal, mind stroke-kal kapcsolatban vizsgáltuk; egyúttal összehasonlítottuk a két érrendszeri betegség viselkedését is. A Kárpát-medence légköri adottságai miatt a megbízhatóan feldolgozható téli hónapokat elemeztük. *Betegek és módszer:* a Szent János Kórház Neurológiai Osztály – Stroke Centrum és a III. Belgyógyászati – Kardiológiai Osztály adatait elemeztük a Meteo Klinika által meghatározott, az EPT paraméterre alapozott anomáliás időszakok függvényében. 2009. téli hónapjai során az akut ischaemiás stroke és szívinfarktus miatt történt felvételek számát és a halálozást vetettük össze anomáliás és nem anomáliás periódusok tekintetében. A betegek adatait anonim módon dolgoztuk fel, az anomáliás periódusokat a humánmeteorológusok állapították meg. *Eredmények:* 2009-ben az akut ischaemiás stroke miatti halálozás 43,2%-a fordult elő a téli hónapokban, szívinfarktus esetében 38,5%-a. A vizsgált 90 napból 48,5 volt ún. anomáliás nap. A stroke miatti kórházi felvételek átlaga anomáliás napokon 2,52, míg nem anomáliás napokon 1,49 volt. Ugyanez szívinfarktus esetében 0,39 volt mindkét periódusban. Egy anomáliás napra átlagosan 0,56, egyéb napokra 0,19 stroke miatti halálozás esett. A szívinfarktus miatti átlagos halálozás 0,12, ill. 0,096 volt. Szignifikáns kapcsolatot az EPT változásával az akut ischaemiás stroke miatti halálozásban találtunk ( $p=0,017$ ). *Következtetés:* Mind az akut ischaemiás stroke, mind a szívinfarktus esetében érzékelhető volt az események téli – szakirodalomból ismert – halmozódása, következményesen magasabb mortalitása. Az anomáliás EPT időszakok azonban sokkal inkább befolyásolták az akut stroke-események felléptét és kimenetelét, mint a szívinfarktusét. Szignifikáns kapcsolatot csak az akut ischaemiás stroke kedvezőtlenebb kimenetelével találtunk. Eredményeink alátámasztják, hogy az érrendszeri betegségek csoportjába tartozó kórképek egyes jellemzőikben különböznek. További következtetések levonására nagyobb betegszámú vizsgálat lehet alkalmas.

**Abstract.** *Introduction:* acute ischemic stroke, myocardial infarction and peripheral vascular disease are all afflictions of different parts of the vascular system. However, their characteristics differ greatly. Forecasting potentially harmful processes may have practical importance in the acute care of cardiovascular and stroke patients. Our work was preceded by the demonstration of a meteorological parameter, the equivalent potential temperature (EPT). The EPT is capable of characterizing air masses from different regions, a significant deviation from the 30-year average of EPT (so-called anomalous period) has an adverse effect on stroke outcome. In our present work this effect was investigated in both myocardial infarction and stroke; at the same time we compared the behaviour of the two vascular diseases. Because of the atmospheric conditions of the Carpathian Basin we analysed the dependable winter months. *Patients and method:* the data of the patients of Department of Neurology and Stroke Center and 3rd Department of Internal Medicine – Cardiology of Szent János Hospital, Budapest were analysed according to the anomalous periods of EPT, as defined by Meteo Clinic. During the winter months of 2009 the number of admissions and mortality due to acute ischemic stroke and myocardial infarction were compared based on anomalous and non-anomalous periods. Patients' data were analysed anonymously, anomalies were determined by human meteorologists. *Results:* In 2009, 43.2% of deaths due to acute ischemic stroke and 38.5% due to myocardial infarction occurred in the winter months. Of the 90 days, 48.5 were anomalous days. The average number of hospital admissions due to stroke was 2.52 on anomalous days and 1.49 on non-anomalous days. This value for myocardial infarction was 0.39 during both periods. The average number of deaths due to stroke was 0.56 on anomalous days and 0.19 on non-anomalous days. The average number of deaths due to myocardial infarction was 0.12 and 0.096 on anomalous and non-anomalous days respectively. Significant correlation with EPT change was found only in acute ischemic stroke mortality ( $p = 0.017$ ). *Conclusion:* The well-known higher incidence of both acute ischemic stroke and myocardial infarction and consequently higher mortality rates during the winter period were observed. However, anomalous EPT periods had a remarkably greater influence on the occurrence and fatal outcome of acute ischemic stroke than myocardial infarction. Significant correlation was found only with the less favourable outcome of acute ischemic stroke. Our findings support the fact that various

vascular diseases have different characteristics. For further conclusions larger studies are necessary.

A szívinfarktus és a stroke kialakulásában szerepet játszó ún. rizikótényezők felderítése (helyes életmód, testmozgás, étkezés ill. dohányzás, túlzott alkohol fogyasztás kerülése), befolyásolása, a társbetegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség, magas koleszterinszint, pitvarfibrilláció) kezelése a keringési betegségek megelőzésének hatékonyságát növeli. Minden igyekezetünk ellenére azonban a szívinfarktus és az agyi érkatasztrófák (stroke) felléptével továbbra is számolni kell.

A modern vizsgálati és kezelési lehetőségek költségigényesek, működtetésükhöz jól felkészült szakemberekre, magas technikai színvonalú, drága eszközökre van szükség. A rövid beavatkozási időt biztosító, ún. szűk időablakú kezelések összehangolt, gyors munkát igényelnek az egészségügyi személyzet részéről. A folyamat valamennyi része tehát olajozottan működő, előre tervezett és begyakorolt logisztikára épül. A rendszer akkor lehet hatékony, ha többé-kevésbé kiszámítható a rá nehezedő ellátási igény. A heveny szív- és agyi érkatasztrófák esetében ez igen nehéz. Ha azonban sikerül néhány tényezőt felderíteni, mely előre jelezheti a várható betegszámot, az ellátórendszer működése hatékonyabb és gyorsabb lehet, melyből alapvetően a beteg profitál. Előre jelezhető kritikus időszakot okozhatnak a meteorológiai tényezők.

**Betegek.** A heveny agyi érbetegségek két fő csoportba oszthatók: a keringésszavar révén kialakuló, adott esetben agyi infarktushoz vezető (ún. ischaemiás) állapotok, és az agyvérzések. E két csoport sok szempontból másként viselkedik, kezelésük is különböző. Megoszlásuk szerint előbbibe a betegek kb. 80, utóbbiba 20%-a tartozik. A szívinfarktus kórokiilag az agyi keringésszavarral mutat hasonlóságot, bár nem minden tekintetben azonos a folyamat. Ez a magyarázata annak, hogy az agyi infarktusos betegeket választottuk munkánkba, így, bár nem az összes, de a stroke esetek jelentősen nagyobb ischaemiás hányada megítélhető.

Valamennyi, a Szent János Kórház Neurológiai Osztály – Stroke Centrumba ischaemiás stroke, ill. a III. Belgyógyászati Kardiológiai Osztályra szívinfarktus miatt 2009. januárban, februárban és decemberben felvett beteg adatait elemeztük. A neurológiai betegek mindegyikénél készült koponya CT vizsgálat, mely igazolta az agyi infarktust, kizárta az agyvérzést vagy más idegrendszeri megbetegedést. A betegadatokat retrospektíven dolgoztuk fel és anonim módon kezeltük. A humánmeteorológiai szakértők csak a beteg életkoráról, neméről, a halálozás pontos időpontjáról (hónap, nap, óra, perc) tudtak. Ezeket az adatokat vetettük össze a kiválasztott meteorológiai paraméterrel.

**Meteorológiai háttér.** Az ekvivalens potenciális hőmérséklet (equivalent potential temperature, EPT) jól definiált a dinamikus meteorológiában (Bolton, 1980; Holton, 1972):

$$EPT = T_e \left( \frac{p_0}{p} \right)^{\frac{R_d}{c_{pd}}}$$

A formula az EPT légköri prognosztikai modellekbe illeszthető alakja (Stull, 1988), ahol  $T_e$  (°C) az ekvivalens hőmérséklet,  $p_0$  (Pa) a felszíni légnyomás,  $p$  (Pa) a légnyomás,  $R_d$  (J/kgK) a száraz levegő univerzális gázállandója,  $c_{pd}$  (J/kgK) pedig a levegő állandó nyomáson vett fajhője. Az EPT értékek elérhetőek az interneten (University of Wyoming Department of Atmospheric Sciences), melyek a mérési adatokat 1973-tól tartalmazzák. Ez lehetővé teszi 30 évi klimatikus átlagok meghatározását.

Az EPT az élettani folyamatok tükrében került elemzésre. Budapest térségére (1500 m, 850 hPa nyomási szintre) kiszámolt 30 évi átlaghoz viszonyítottuk az EPT hasonló magassági szinten vett (mérésekből származó) viselkedését minden halálozási időpontban.

Az anomáliás időszakokkal azokat a légköri változásokat követtük, melyekben az aktuális időjárást adó közeg termodinamikai tulajdonságai szignifikánsan eltérnek a térségünkben uralkodó, atlanti-térségből érkező légtömegekétől. Fontos megjegyezni, hogy az anomáliás periódusok alkalmazhatók a légnyomásváltozások jellemzésére, amikor a hőmérséklet és páratartalom 850 hPa nyomás mellett szignifikánsan eltér a domináns Atlanti-óceáni légtömeg paramétereitől. Ha az anomália pozitív illetve negatív, akkor az aktuális légtömeget általában mediterrán illetve sarki/kontinentális eredetűnek tekinthetjük. 2009 téli hónapjainak adatai alapján a Meteo Klinika (Budapest) humán-meteorológus szakemberei megalkották a szignifikáns anomáliás periódusok fogalmát.

A kritériumok a következők voltak:

- Legalább 6 egymást követő 12 órás mérés (2,5 nap). Kevesebb mérés tartósan mozdulatlan légtömeg hatását jelenthetné szignifikánsan más EPT eredményt adva.
- Legalább  $\pm 5$  °C-os eltérés az átlagtól. Az EPT téli fluktuációja 40 és 50, az évi 50 és 70 °C között van, így ésszerű volt 5 °C (durván 10%) határérték választása.
- Az időszak kezdeti és végpontjában fenn kell állnia az 5 fokos eltérésnek, de hosszabb időszakok során releváns bizonyos mértékű ingadozást megengedni: minimálisan az időszak 90%-ában teljesülnie kell a feltételnek.
- Legalább 10 mérésből álló időszak esetében legalább a mérések 90%-a kell, hogy teljesítse a fenti második kritériumot. Ezzel a kisebb légköri zajok, esetleges alkalmi adathibák szűrhetők ki, melyek nem kötődhetnek légtömeg cseréhez.
- A halálozás időbeli kapcsolatban kell, hogy legyen a meteorológiai eseménnyel (24 órán belül be kellett következzen az anomáliás időszak után), figyelembe véve, hogy az emberi szervezet időbeli késéssel követheti a változásokat.

**Statisztikai elemzés.** Tekintettel arra, hogy tanulmányunk előzetes jellegű volt és kis esetszámot dolgozott fel, az adatoknak leíró jellegük van. A fatális kimenetelű

esetekben az anomáliás és nem anomáliás napok előfordulását vetettük össze, melyhez khi-négyzet tesztet használtunk. Statistica for Windows v12 (StatSoft, Tulsa, OK) került alkalmazásra.

**Eredmények.** Eredményeinket az 1. és 2. táblázat foglalja össze. 2009-ben az akut ischaemiás stroke miatti halálozás 43,2%-a fordult elő a téli hónapokban (35-en haltak meg ebben az időszakban az évi 81-ből), szívinfarktus esetében 38,5%-a (10-en az évi 26-ból). A vizsgált 90 napból 48,5 volt ún. anomáliás, 41,5 volt nem anomáliás. A stroke miatti kórházi felvételek átlaga anomáliás napon 2,52, nem anomálián 1,49 volt. Ugyanez szívinfarktus esetében 0,39 volt mindkét időszakban. Egy anomáliás napra átlagosan 0,56, egyéb napokra 0,19 stroke miatti halálozás esett. Szívinfarktus esetében ez 0,12, ill. 0,096 volt. Szignifikáns kapcsolatot az EPT változásával az akut ischaemiás stroke miatti halálozásban találtunk ( $p=0,017$ ). A szívinfarktus előfordulása nem, a halálos kimenetel valamivel gyakoribb volt az anomáliás periódusban ( $p = 0,7233$ , nem szignifikáns).

Korábban a nyilvánosság számára is hozzáférhető meteorológiai adatok és egy kórházi stroke centrumban akut ischaemiás cerebrovaszkuláris esemény miatt elhunyt be-

1. táblázat Halálozás száma és gyakorisága 2009. egész évben, ill. január, február, december hónapokban

	Stroke	Szívinfarktus
2009-ben	81	26
A vizsgált 3 hónapban	35 (43,2%)	10 (38,5%)

tegek adatainak elemzése révén definiáltunk és bemutattunk egy meteorológiai jelenséget, az anomáliás ekvivalens potenciális hőmérsékletet (EPT-t), mely változást, illetve az átlagtól való eltérést jelez, nem abszolút értéket reprezentál (Folyovich et al., 2015). Ezúttal elemzésünket kiterjesztettük a heveny szívinfarktusra is, mely lehetővé tette e két, sok szempontból hasonló, ám mégis különböző érbetegség összehasonlítását.

Az EPT-t más célokra régebb óta használják a meteorológiában, így viszonylag jól ismert és megfelelő pontossággal előre jelezhető. A paraméter bizonyos mintázatu időbeli viselkedése komoly befolyással van az ischaemiás stroke esetek bekövetkezésére és lefolyására. A stroke-eredetű halálozás háromszor gyakrabban fordult elő téli időszakban anomáliás EPT esetén, ezért ez a légköri folyamat – magas vertikális EPT szint anomáliás viselkedése – klinikai jelentőségű lehet. A stroke és a szívinfarktus multifaktoriális betegség. A több mint 300 lehetséges rizikófaktor között a meteorológiai tényezők (pl. a levegő hőmérséklete, a légnyomás és a légszennyezettség) szerepét is feltételezik, bár ezek nem kellően bizonyított kórokok.

A meteorológiai tényezők változékonysága legalább annyira fontos, mint az abszolút értékük (McArthur et al., 2010). A légnyomás változása a vérnyomás változásához vezet, és elsősorban a vérzéses kórképekkel mutat

kapcsolatot, míg ischaemiás stroke esetében negatív korrelációt mutat (Jimenez-Conde et al., 2008). A légszennyezettség (CO – szén-monoxid, O<sub>3</sub> – ózon, NO<sub>2</sub> – nitrogén-dioxid, SO<sub>2</sub> – kén-dioxid, PM<sub>2,5</sub> és PM<sub>10</sub>) mutat ugyan statisztikai szignifikanciát a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris eseményekkel, azonban ez nem olyan mértékű, melyre egy ellátó rendszer kapacitását tervezni lehetne (Hong et al., 2002; Kettunen et al., 2007; Samet et al., 2000; Katsouyanni et al., 2001; Folyovich et al., 2013a, b).

A nyári hőhullámok megemelik a teljes, így a keringési zavar okozta halálozást is. Ezt magyar adatok is bizonyítják (Bobvos et al., 2015; Huynen et al., 2001; Robine et al., 2005). Összeurópai nagy epidemiológiai vizsgálatban erős összefüggést találtak a valamennyi betegségre vonatkozó mortalitás és a megemelkedő külső hőmérséklet

2. táblázat: Betegfelvételek és halálozás száma, ill. átlagos előfordulása 2009. január, február, december hónapokban

A vizsgált időszak napjainak száma		90
<b>Anomáliás periódusok napjainak száma</b>		<b>48,5</b>
	<b>Stroke</b>	<b>Szívinfarktus</b>
Betegfelvételek száma a vizsgált időszakban	184	35
<b>Beteg felvételek száma az anomáliás napokon</b>	<b>122</b>	<b>19</b>
Valamennyi haláleset száma a vizsgált időszakban	35	10
<b>Halálesetek száma az anomáliás napokon</b>	<b>27</b>	<b>6</b>
<b>Átlagos felvétel anomáliás napokon (beteg/nap)</b>	<b>2,52</b>	<b>0,39</b>
Átlagos felvétel nem anomáliás napokon (beteg/nap)	1,49	0,39
<b>Átlagos halálozási szám anomáliás napokon</b>	<b>0,56</b>	<b>0,12</b>
Átlagos halálozási szám nem anomáliás napokon	0,19	0,10

között, különösen az idősebbek körében (Diaz et al., 2002). A meteorológiai frontok szerepe is meggyőző, de nem betegellátást befolyásoló mértékű (Folyovich et al., 2014). A hideg téli évszakok ugyan szignifikánsan megemelik a halálozást, ez azonban nem 1-1 kiemelt napra vonatkozik (Azevedo et al., 1995). Korábbi vizsgálataink is azt támasztották alá, hogy az eddig vizsgált meteorológiai paraméterek nem alkalmasak jelentős hatással bíró kritikus időszakok meghatározására (Folyovich et al., 2013a,b). Az EPT jelentősége abban áll, hogy az erős korreláció minden korábbinál hasznosabb eszköz lehet a betegellátási kapacitás akár több napos tervezésében.

Vizsgálatunknak ugyanakkor több korlátja van: a betegek száma alacsony, ezért az eredményeket fenntartással kell kezelni. Nagyobb betegszám és prospektív megfigyelés szükséges az eredmény igazolásához, mely a szerencsére alacsony halálozási ráta, továbbá bizonyos adatvédelmi

szabályok miatt nehezen megvalósítható. Az esetszám növelésének további korlátja, hogy a vizsgált időszak a meteorológiai jellemzők miatt rövid és csak téli hónapokat felölelő lehet. Végül: a vizsgálatban az anomáliás időszak fogalmának validálása nem történt meg más körülmények között.

**Következtetés.** Mind az akut ischaemiás stroke, mind az akut szívinfarktus esetében érzékelhető az események téli - szakirodalomból ismert - halmozódása, következményesen magasabb mortalitása. Az anomáliás EPT időszakok sokkal inkább befolyásolják a stroke-események felletét és kimenetelét, mint a szívinfarktusét. Szignifikáns kapcsolat csak az akut stroke kedvezőtlenebb kimenetelével van. Vizsgálatunk azt sugallja, hogy az ekvivalens potenciális hőmérséklet kapcsolatban lehet az akut ischaemiás stroke-ot szenvedettek halálózásával. Amennyiben ezt a feltételezést nagyobb vizsgálatok alátámasztják, akkor hasznos eszközt nyerhetünk az akut stroke-betegek ellátásának rövid távú megszervezéséhez. Mindez nem állítható a szívinfarktussal kapcsolatban. Ez is alátámasztja azt a tényt, hogy az érbetegségek körébe tartozó kórképek egyes jellemzőikben jelentősen különböznek.

## Irodalom

- Azevedo, E., Ribeiro, J. A., Lopes, F., Martins, R. and Barros, H., 1995, Cold: a risk factor for stroke? *Journal of Neurology* 242, 217–221.
- Bobvos, J., Fazekas, B. and Páldy, A., 2015, Assessment of heat-related mortality in Budapest from 2000 to 2010 by different indicators. *Időjárás* 119, 143–158
- Diaz, J., Jordan, J., Garcia, R., Lopez, C., Alberdi, J.C., Hernandez, E. and Otero, A., 2002: Heat waves in Madrid 1986–1997: effects on the health of the elderly. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 75, 163–170
- Folyovich, A., Biczó, D., Al-Muhanna, N., Béres-Molnár, A.K., Fejős, Á., Pintér, Á., Bereczki, D., Fischer, A., Vadasdi, K. and Pintér, F., 2015: Anomalous equivalent potential temperature: an atmospheric feature predicting days with higher risk for fatal outcome in acute ischemic stroke. A preliminary study. *Environmental Monitoring and Assessment* 187, 547.
- Folyovich, A., Biczó, D., Fülöp, A., Németh, Á., Breuer, H., Béres-Molnár, K.A., Varga, V., Toldi, G., and Bartholy, J., 2013a: Effect of short-term changes of air pollution on the development of acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. doi:10.1016/j.jns.2013.07.788.
- Folyovich, A., Biczó, D., Fülöp, A., Németh, Á., Breuer, H., Béres-Molnár, K.A., Varga, V., Vadasdi, K., Kaszás, N. and Bartholy, J., 2013b: Role of extreme outdoor temperature in the development of acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology* 260(Suppl 1), S82.
- Folyovich, A., Biczó, D., Fülöp, A., Németh, Á., Breuer, H., Béres-Molnár, K.A., Varga, V., Vadasdi, K. and Toldi, G., 2014: The role of meteorological fronts in the outcome of acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 37(Suppl 1), 595.
- Holton, J. R., 2004: An introduction to dynamical meteorology. A new risk factor in ischemic stroke mortality. *Seattle: Academic Press*.
- Hong, Y. C., Lee, J. T., Kim, H., and Kwon, H. J., 2002: Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality *Stroke* 33, 2165–2169.
- Huynen, M. M. T. E., Martens, P., Schram, D., Weijenberg, M. P., and Kunst, A. E., 2001: The impact of heatwaves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environmental Health Perspectives* 109, 463–470.
- Jimenez-Conde, J., Ois, A., Gomis, M., Rodriguez-Campello, A., Cuadrado-Godia, E., Subirana, I. and Roquer, J., 2008: Weather as a trigger of stroke. Daily meteorological factors and incidence of stroke subtypes. *Cerebrovascular Diseases* 26, 348–354.
- Katsouyanni, K., Touloumi, G., Samoli, E., Gryparis, A., Le Tertre, A.L., Monopoli, Y., Rossi, G., Zmirou, D., Ballester, F., Boumghar, A., Anderson, H.R., Wojtyniak, B., Paldy, A., Braunstein, R., Pekkanen, J., Schindler, C. and Schwartz, J., 2001: Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 12, 521–531.
- Kettunen, J., Lanki, T., Tiittanen, P., Aalto, P. P., Koskentalo, T., Kulmala, M., Salomaa, V. and Pekkanen, J., 2007: Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels *Stroke* 38, 918–922.
- McArthur, K., Dawson, J. and Walters, M., 2010: What is it with the weather and stroke? *Expert Review of Neurotherapeutics* 10(2), 243–249.
- Robine, J.M., Cheung, S.L., Le Roy, S., Van Oyen, H. and Herrmann, F.R., 2005: Report on excess mortality in Europe during summer 2003. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2005/action1/docs/action12005\\_a2\\_15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action12005_a2_15_en.pdf) Accessed 7 December 2014.
- Samet, J.M., Dominici, F., Currier, F. C., Coursac, I. and Zeger, S. L., 2000: Fine particulate air pollution and mortality in 20US cities, 1987–1994. *The New England Journal of Medicine* 343, 1742–1749.