

Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Einfluß definierter Wetterparameter auf die körperliche
Leistungsfähigkeit herzkranker Patienten während
standardisierter Belastung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Elisabeth Henneberger

aus
München

Jahr
2004

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. G. Stucki

Einfluß definierter Wetterparameter auf die körperliche
Leistungsfähigkeit herzkranker Patienten während
standardisierter Belastung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Elisabeth Henneberger

aus
München

Jahr
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. A. Schuh

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Haberl
Priv. Doz. Dr. P. Angerer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: - / -

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2004

Life is the art of drawing sufficient conclusions
from insufficient premises.
(Samuel Butler, 1835-1902)

The conditions necessary to life are found neither
in the organism nor in the outer environment, but
in both at once.
(Claude Bernard, 1813-1878)

The medical sciences have suffered and
continue to suffer from this fallacy of misplaced
concreteness. Indeed nothing is more convenient
than to be able to think of a phenomenon as simple,
of its cause as single, and to feel that, accordingly,
there is but one clear, straight path to be followed in
action.
(L.J. Henderson, 1941)

Man severs himself from genuine reality
if he restricts himself to sensuous experience
and seeks the meaning of his life in that which
is accessible to such experience. Human life is
up to its due level only if man seeks his bearings
in the world of ideas, in the realm of the eternally
true, good, and beautiful.
(Medicus, 1936)

The weather is always doing something...
always getting up new designs and trying
them on the people to see how they will go.
(Mark Twain, 1835-1910)

...weather lovers are part scientists, part poet.
They rejoice in the forms and colors that glorify
the weather. They delight in extremes.
(T. Morris Longstreth, 1886-1975)

Joys come from simple and natural things,
mists over meadows, sunlight on leaves, the
path of the moon over water. Even rain and
wind and stormy clouds bring joy...
(Sigurd F. Olson, 1899-1982)

This grand show is eternal. It is always sunrise
somewhere; the dew is never all dried at once; a
shower is forever falling; vapor is ever rising.
Eternal sunshine, eternal sunset, eternal dawn and
gloaming, on sea and continents and islands, each
in its turn, as the round earth rolls.
(John Muir, 1838-1914)

Im Andenken an meine Eltern

Texte:

Burroughs WJ, Crowder B, Robertson T, Vallier-Talbot E, Whitaker R. A guide to weather. US Weldon Owen Inc. published by Fog City Press, San Francisco. 1996.
Sargent F. Hippocratic Heritage. Pergamon Press, New York. 1982.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abstract.....	Seite 1
Zusammenfassung.....	Seite 2
I. Einleitung.....	Seite 5
1. Entwicklung und Struktur der Biometeorologie.....	5
1.1 Geschichtlicher Abriß der Bio-/Medizinmeteorologie.....	5
1.2 Struktur der Biometeorologie.....	8
2. Meteorologische Grundlagen der Wetterfähigkeit.....	10
2.1 Untersuchte Wetterparameter.....	10
2.2 Hintergründe zur Wetterfähigkeit.....	11
2.3 Unterteilungsschema der Wetterbeschwerden und Risikogruppen.....	14
2.4 Symptome der Wetterfähigkeit.....	19
2.5 Aktueller Stand der Wissenschaft: Zusammenfassung neuester Erkenntnisse aus der Literatur zur Wetterfähigkeit.....	20
3. Medizinische Grundlagen der Leistungsmessung.....	25
3.1 Definition von Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit.....	25
3.2 Kurzer Abriß leistungsbegrenzender und leistungsfördernder Faktoren	25
3.3 Puls und Blutdruck.....	26
3.4 Leistungsmessung im Labor - die Ergometrie.....	27
3.5 Elektrokardiographie (EKG) während der Ergometrie.....	29
3.6 Bewertung der Leistungsfähigkeit.....	30
4. Statistische Grundlagen.....	30
4.1 Studientyp und Modellbildung.....	30
4.2 Fehlende Werte („missingness patterns“)......	33
4.3 Generalized estimating equations (GEE).....	34
4.4 Random effects („mixed“) models (REM).....	37
4.5 Multilevel models (MLM).....	40
4.6 Zusammenfassung.....	42
II. Zielsetzungen und Hypothesen der Arbeit.....	Seite 43
III. Methodik.....	Seite 45
1. Studientyp.....	45
2. Patientenkollektiv.....	45
3. Messung der Leistungsparameter während der Ergometrie.....	46
4. Zuordnung der Wetterparameter.....	47
5. Statistische Methoden.....	48
IV. Ergebnisse.....	Seite 53
1. Deskription der Studienpopulation und der Wetterparameter im Studienzeitraum.....	53

1.1	Verteilung von Geschlecht, Alter, Body mass index und Beginn der Rehamaßnahmen.....	53
1.2	Morbidität und Medikation.....	53
1.3	Deskription der untersuchten Wetterparameter.....	54
1.4	Deskription der untersuchten Leistungsparameter.....	56
2.	Ergebnisse der Vor-Analysen zum Zusammenhang Wetter und Leistung.....	58
2.1	Korrelation der Leistungsparameter und der Wetterparameter.....	58
2.2	Student-t-Tests: kontinuierliche Zielgrößen.....	59
2.3	Student-t-Tests: dichotome Zielgrößen.....	60
2.4	Chi-Quadrat-Tests.....	61
2.5	Untersuchung des Rückgangs der Leistungswerte in der Erholungsphase.....	63
3.	Auswertung der statistischen Modelle GEE, REM und MLM.....	64
3.1	Prüfung der Voraussetzung: Fehlende Werte = missing completely at random?.....	64
3.2	Ergebnisse der Generalized estimating equations (GEE).....	67
3.2.1	Gesamtkollektiv.....	67
3.2.2	Geschlechtsstrata.....	71
3.2.3	Altersstrata.....	77
3.2.4	Body mass index – Strata.....	79
3.2.5	Wechselwirkungen.....	83
3.3	Ergebnisse der Random effects models (REM).....	83
3.4	Ergebnisse des Multilevel models (MLM).....	84
V.	Diskussion.....	Seite 86
1.	Zusammenfassung und medizinische Relevanz der Ergebnisse.....	86
2.	Potentielle Mechanismen.....	90
3.	Einflüsse des Wetters auf Mortalität und Morbidität.....	99
3.1	Wetter und Mortalität.....	99
3.2	Wetter und Herzinfarkt bzw. andere kardiovaskuläre Ereignisse.....	103
3.3	Wetter und Schlaganfall.....	107
4.	Interene Validität: Selection Bias, Information Bias, Confounding und Effektmodifikation.....	108
5.	Externe Validität: Untersuchung der Studienpopulation hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse.....	112
6.	Methodikkritik und Vorschläge zu weiteren Studien.....	115
7.	Schlußfolgerung.....	122
VI.	Literaturverzeichnis.....	Seite 124
VII.	Anhang.....	Seite 140

Danksagung

Lebenslauf

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1.1:	Traditionelles Schema der Einordnung der Biometeorologie und benachbarter wissenschaftlicher Forschungsgebiete.....	Seite 9
Abb. 1.2:	Modernes Klassifikationssystem der Humanbiometeorologie.....	10
Abb. 1.3:	Grundschritte der Random coefficient analysis.....	39
Abb. 3.1:	Belastungsschema der Fahrradergometrien.....	46
Abb. 4.1:	Effektschätzer (alle lags) für ST-Streckensenkung (Gesamtkollektiv)....	68
Abb. 4.2:	Effektschätzer (alle lags) für Herzfrequenz in Ruhe (Frauen).....	72
Abb. 4.3:	Effektschätzer (lag0) für Herzfrequenz in Ruhe (Frauen).....	73
Abb. 4.4:	Effektschätzer (alle lags) für ventrikuläre Extrasystolen während der Ergometrie (Frauen).....	75
Abb. 4.5:	Effektschätzer (alle lags) für ST-Streckensenkung (Männer).....	76
Abb. 5.1:	Faktoren, die zu kardialer Morbidität und Mortalität beitragen („Cardiac Death Triangle“)......	94
Abb. 5.2:	Zeitreihe von ultrafeinen und feinen Partikeln zusammen mit der Lufttemperatur in Erfurt vom 16. Oktober 2000 bis 27. April 2001.....	98
Abb. 5.3:	Einordnung der Wetterwirkungen in die Milieu-Einflüsse auf den Menschen.....	123

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1.1:	Gliederung der Anwendungsbereiche der Biometeorologie.....	Seite	8
Tab. 1.2:	Werte der Konstanten in der Gleichung (1.1) zur Berechnung der Äquivalenttemperatur.....		11
Tab. 1.3:	Zusammenfassung der Risikogruppen und Ursachen.....		19
Tab. 1.4:	Faktoren, welche die biologische Leistung am Ergometer beeinflussen.....		28
Tab. 3.1:	Patienteninformationen aus den Patientenakten.....		45
Tab. 3.2:	Abbruchkriterien für Fahrradergometrien.....		47
Tab. 4.1:	Herzerkrankungen und Komorbidität im Patientenkollektiv.....		54
Tab. 4.2:	Medikation im Patientenkollektiv.....		54
Tab. 4.3:	Deskription der meteorologischen Parameter im Studienzeitraum.....		55
Tab. 4.4:	Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) für die meteorologischen Parameter.....		55
Tab. 4.5:	Deskription der Wetterparameter in den analysierten Strata.....		56
Tab. 4.6:	Deskription der kontinuierlichen Outcomes.....		56
Tab. 4.7:	Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) für die kontinuierlichen Outcome-Parameter.....		57
Tab. 4.8:	Deskription der dichotomen Outcomes im Gesamtkollektiv und in den untersuchten Strata.....		57
Tab. 4.9:	Deskription der Sofort-Herzfrequenz und der Ist-Leistung im Mittel und bei der ersten Ergometrie.....		58
Tab. 4.10:	Korrelationskoeffizienten (Pearson) zwischen Patientenmittelwerten der Leistungsparameter in Ruhe und den patientenspezifischen Mittelwerten der meteorologischen Parameter.....		59
Tab. 4.11:	Korrelationskoeffizienten (Pearson) zwischen Varianzkoeffizienten (VK) der Leistungsparameter in Ruhe und der Schwankungsbreite (Range) der meteorologischen Parameter.....		59
Tab. 4.12:	Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit ST-Senkung im Vergleich zu Tagen ohne ST-Senkung (Gesamtkollektiv).....		60
Tab. 4.13:	Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit außergewöhnlichen Ereignissen im Vergleich zu Tagen ohne außergewöhnliche Ereignisse (Frauenkollektiv).....		61
Tab. 4.14:	Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit ST-Senkung im Vergleich zu Tagen ohne ST-Senkung (Männerkollektiv).....		61
Tab. 4.15:	Absolute Häufigkeiten (beobachtet und erwartet) der außergewöhn- lichen EKG-Ereignisse in den Wetterparameter-Quartilen im Gesamt- und im Männerkollektiv.....		63
Tab. 4.16:	Absolute und relative Häufigkeiten des Rückgangs der Herzfrequenz in der dritten Erholungsminute.....		63
Tab. 4.17:	Signifikante Ergebnisse des Student-t-Tests bei der Untersuchung des Rückgangs der Herzfrequenz.....		64
Tab. 4.18:	Muster fehlender Werte für die Herzfrequenz in Ruhe im		

	Gesamtkollektiv.....	Seite 65
Tab. 4.19:	Student-t-Test-Analyse fehlender Werte für die Herzfrequenz in Ruhe im Gesamtkollektiv.....	66
Tab. 4.20:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	67
Tab. 4.21:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für binäre Outcomes.....	68
Tab. 4.22:	Effektschätzer im GEE-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	70
Tab. 4.23:	Odds Ratios im GEE-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für binäre Outcomes.....	70
Tab. 4.24:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Frauen) für kontinuierliche Outcomes.....	72
Tab. 4.25:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Frauen) für binäre Outcomes.....	74
Tab. 4.26:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Männer) für kontinuierliche Outcomes.....	75
Tab. 4.27:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Männer) für binäre Outcomes.....	76
Tab. 4.28:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 1) für kontinuierliche Outcomes.....	77
Tab. 4.29:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 2) für kontinuierliche Outcomes.....	78
Tab. 4.30:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 2) für binäre Outcomes.....	78
Tab. 4.31:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 3) für kontinuierliche Outcomes.....	79
Tab. 4.32:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 3) für binäre Outcomes.....	79
Tab. 4.33:	Absolute und relative Häufigkeit der Altersklassen bei Frauen und Männern.....	79
Tab. 4.34:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 1) für kontinuierliche Outcomes.....	80
Tab. 4.35:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 1) für binäre Outcomes.....	81
Tab. 4.36:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 2) für kontinuierliche Outcomes.....	81
Tab. 4.37:	Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 2) für binäre Outcomes.....	81
Tab. 4.38:	Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 3) für kontinuierliche Outcomes.....	82
Tab. 4.39:	Odds Ratio im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 3) für binäres Outcome.....	82
Tab. 4.40:	Absolute und relative Häufigkeit der BMI-Klassen bei Frauen und Männern.....	83
Tab. 4.41:	Effektschätzer im REM-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	Seite 83

Tab. 4.42:	Effektschätzer im REM-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	84
Tab. 4.43:	Effektschätzer im MLM-Modell „fixed trend“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	84
Tab. 4.44:	Effektschätzer im MLM-Modell „random trend“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.....	85
Tab. 5.1:	Nichtinvasive EKG-Parameter, die zu einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes beitragen.....	94
Tab. 5.2:	Reiz- und Schonfaktoren des Seeklimas.....	99

Abstract

In unterschiedlichen Umfragen zum Thema Wetterfühligkeit zeigt sich, daß etwa 30 bis 55 Prozent aller durchschnittlich gesunden Personen ihre Gesundheit durch das Wetter beeinflusst sehen. Frauen reagieren besonders auf die Wetterreize. Die Häufigkeit dieser subjektiven Beschwerden scheint bei Herzinfarkt-Patienten deutlich stärker als in der Normalbevölkerung aufzutreten. Ziel dieser longitudinalen Studie war es, die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang mit einzelnen Elementen des Wetters (Lufttemperatur, Luftdruck, Wasserdampfdruck, relative Luftfeuchtigkeit) zu untersuchen.

In Timmendorfer Strand wurde mit 872 Patienten (781 Männer, 91 Frauen) mit Herzkrankheiten (u.a. Herzinfarkt, ACVB, KHK, PTCA) während ihres vier- bis sechswöchigen Reha-Aufenthalts eine prospektive Panel-Studie mit sich wiederholenden Messungen durchgeführt. Während der Fahrradergometrie wurden Puls und Blutdruck gemessen. Zusätzlich wurden EKG-Veränderungen und subjektive Symptome während bzw. nach der Ergometrie erfaßt. Die meteorologischen Daten konnten als Tagesmittelwerte aus dem Meßnetz des Deutschen Wetterdienstes gewonnen werden. Um die Assoziation zwischen den 24-Stunden-Mittelwerten der meteorologischen Parameter und der körperlichen Leistungsfähigkeit von Herzreha-Patienten zu modellieren, wurden Generalized Estimating Equations (GEE), Random Effects Modelle und Multilevel Modelle zur linearen Regression verwendet.

Die Datenanalyse zeigte zum Teil geringe, medizinisch nicht relevante Veränderungen. Hervorzuheben ist allerdings, daß eine um einen Interquartilsabstand niedrigere Lufttemperatur (9,4°C), als auch ein um einen Interquartilsabstand niedrigerer Wasserdampfdruck (6,2hPa) das Risiko einer ST-Streckensenkung während der Ergometrie verdoppelte. Eine um einen Interquartilsabstand erhöhte relative Luftfeuchtigkeit (14,0%) führte zu einem Risikoanstieg um etwa ein Drittel. Auffällig war außerdem die deutliche Zunahme der Herzfrequenz der Frauen (3-4 Schläge/min.) in Ruhe (vor der Ergometrie) und das zwei- bis dreifach erhöhte Risiko für ventrikuläre Extrasystolen bei höherer Lufttemperatur und höherem Wasserdampfdruck.

Die Ergebnisse dieser Analyse legen nahe, daß einzelne meteorologische Parameter Veränderungen der Herzfunktion und damit als Folge auch unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse besonders bei vorgeschädigten, sensiblen Individuen hervorrufen können. Als Indikator für myokardiale Ischämie stellt insbesondere das erhöhte Risiko einer ST-Streckensenkung während körperlicher Belastung eine Verbindung zwischen meteorologischen Parametern und kardialer Morbidität bzw. Mortalität her.

Zusammenfassung

In unterschiedlichen Umfragen zum Thema Wetterfühligkeit zeigt sich, daß etwa 30 bis 55 Prozent aller durchschnittlich gesunder Personen ihre Gesundheit durch das Wetter beeinflusst sehen. Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Wetterfühligten. Besonders Frauen reagieren auf die Wetterreize. Zu den Symptomen der Wetterfühligkeit gehören meist wenig klar umrissene, eher allgemeine Befindlichkeitsstörungen. Die Häufigkeit dieser subjektiven Beschwerden scheint bei Herzinfarkt-Patienten deutlich stärker als in der Normalbevölkerung aufzutreten. Extrem belastende Wetterfühligkeit tritt dabei noch bis zu 10 Jahre nach dem Infarkt auf. Aber auch Bypass-Patienten geben noch nach 5 Jahren eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch Symptome der Wetterfühligkeit an. Epidemiologische Studien zeigen, daß Lufttemperatur, Luftdruck, aber auch Luftfeuchte unabhängig voneinander eine entscheidende Rolle bei der Auslösung von koronaren Ereignissen spielen.

Ziel dieser longitudinalen Studie war es, die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang mit einzelnen Elementen des Wetters (Lufttemperatur, Luftdruck, Wasserdampfdruck, relative Luftfeuchtigkeit) zu untersuchen. Insbesondere wurden folgende Hypothesen analysiert:

1. Die Wetterparameter haben bei den untersuchten Rehapatienten einen Einfluß auf körperliche Leistungsfähigkeit und elektrophysiologische Abläufe im Herzen.
2. Die Lufttemperatur hat den stärksten Einfluß.
3. Die Effekte treten nicht sofort, sondern zeitlich verzögert auf.
4. Das untersuchte Kollektiv ist aufgrund seiner Morbidität und Altersstruktur sensibler bezüglich Wettereinflüssen als die Normalbevölkerung.
5. Frauen zeigen stärkere Reaktionen auf die Wetterparameter.
6. Ältere Patienten reagieren sensibler auf Wetterreize als jüngere.
7. Patienten mit höherem Body mass index weisen stärkere Wetterreaktionen auf.

In der Curschmann-Klinik in Timmendorfer Strand wurde mit 872 Patienten (781 Männer, 91 Frauen) mit erworbenen bzw. angeborenen Herzkrankheiten (und Folgeerkrankungen), u.a. Herzinfarkt, ACVB, KHK und PTCA, im Alter von 21 bis 84 Jahren (im Mittel 58 ± 9 Jahre) während ihres vier- bis sechswöchigen Reha-Aufenthalts eine prospektive Panel-Studie mit sich wiederholenden Messungen (pro Patient 2 bis 5 Fahrrad-Ergometrie-Meßzeitpunkte, insgesamt 2349 Observationen) durchgeführt. Puls und Blutdruck wurden vor der Ergometrie (in Ruhe), während der verschiedenen Wattstufen (25 Watt-Abstände) und in der dreiminütigen Erholungsphase gemessen. Zusätzlich wurden EKG-Veränderungen und subjektive Symptome wie Angina pectoris, Senkung der ST-Strecke oder Extrasystolen während bzw. nach der Ergometrie erfaßt. In die Analyse gingen nur Patienten ein, die mindestens die 75 Watt-Stufe erreichen konnten.

Die meteorologischen Daten konnten als Tagesmittelwerte aus dem Meßnetz des Deutschen Wetterdienstes gewonnen werden. Als Kombinationsmaß für Lufttemperatur und Luftfeuchte wurde zusätzlich die sogenannte Äquivalenttemperatur errechnet.

Um die Assoziation zwischen den 24-Stunden-Mittelwerten der meteorologischen Parameter und der körperlichen Leistungsfähigkeit der Rehapatienten zu modellieren, wurden Generalized Estimating Equations (GEE) zur linearen Regression mit einer Korrelationsmatrix der Struktur „exchangeable“ verwendet. Es wurde sowohl der sofortige (lag0) als auch der verzögerte Einfluß der vorangegangenen Tage (lag1 bis lag3 und 4-day-average) untersucht. Im Modell wurde für Confounding (Störgrößen) durch individuelle Leistungssteigerung während der Rehamaßnahme (Trend), Uhrzeit der Ergometrie und Saison des Beginns der Rehamaßnahme kontrolliert. Zusätzlich wurden Geschlecht, Alter und Body mass index als Effektmodifikatoren durch Stratifizierung bzw. Interaktionsterme im Modell berücksichtigt. Zur Verifizierung der Ergebnisse der kontinuierlichen Zielgrößen (Herzfrequenz und Blutdruck vor der Ergometrie und Differenz zwischen submaximalem Wert und Wert in der dritten Erholungsminute bei Herzfrequenz und Blutdruck) wurden zusätzlich Random Effects Modelle und Multilevel Modelle zur Analyse verwendet. Die dichotomen Zielgrößen (ST-Streckensenkung, Angina pectoris, ventrikuläre Extrasystolen jeweils mit „ja/nein“-codiert) wurden ausschließlich mit dem GEE-Modell untersucht.

Die Datenanalyse zeigte zum Teil geringe, medizinisch nicht relevante Veränderungen. Hervorzuheben ist allerdings, daß im Gesamtkollektiv alle untersuchten meteorologischen Parameter außer dem Luftdruck die ST-Streckensenkung beeinflussen können. Sowohl ein Absinken der Lufttemperatur um einen Interquartilsrange (IQR) von 9,4°C (lag1-3 und 4-day-average), als auch ein Absinken des Wasserdampfdrucks um einen IQR von 6,2hPa (lag2-3 und 4-day-average) und ein Absinken der Äquivalenttemperatur um einen IQR von 17,7°C (lag1-3 und 4-day-average) erhöhten das Risiko einer ST-Streckensenkung während der Ergometrie um etwa das Doppelte. Zu einer Erhöhung dieses Risikos um etwa 30 Prozent führte dagegen ein Anstieg in der relativen Luftfeuchtigkeit (lag0-1, 4-day-average) um einen IQR von 14,0%. Bei den kontinuierlichen Zielgrößen zeigte sich überwiegend ein Einfluß der relativen Luftfeuchte auf die Herzfrequenz vor der Ergometrie in Ruhe (lag1) und auf die Differenz der Herzfrequenz zwischen submaximalem Wert und dritter Erholungsminute (lag3 und 4-day-average). Im Frauen-Stratum zeigte sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein stärkerer Einfluß auf die Herzfrequenz in Ruhe (vor der Ergometrie) bei Lufttemperatur (lag0-2 und 4-day-average), Wasserdampfdruck (lag0) und Äquivalenttemperatur (lag0-1 und 4-day-average). Eine Zunahme der Wetterparameter um einen Interquartilsabstand führte hier zu einer Zunahme der Herzfrequenz um 3-4 Schläge/Minute. Außerdem hatte ein solcher Anstieg in diesen Wetterparametern bei den Frauen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ventrikuläre Extrasystolen sowohl während als auch nach der Ergometrie zur Folge. Bei den Männern, die etwa 90% der Studienpopulation darstellten, glichen die Ergebnisse sowohl bei den kontinuierlichen, als auch bei den dichotomen Zielgrößen denen des Gesamtkollektivs. In der Altersklasse der unter 45-jährigen und in der über 60-jährigen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Luftdruck (lag0-3) und diastolischem Blutdruck, der in Größe und Richtung jedoch nicht konsistent und auch im Gesamtkollektiv nicht vorhanden war. Die beiden Body mass index-Strata unter 25 kg/m² (Normalgewicht) und über 30 kg/m² (Adipositas Grad II und III) zeigten bei einer Zunahme des Luftdruck um einen Interquartilsabstand (12,2hPa) eine Abnahme der Differenz zwischen submaximaler Stufe und der dritten Erholungsminute bezüglich des diastolischen Blutdrucks um etwa 1-3mmHg. Die

Ergebnisse bezüglich der kontinuierlichen Outcomes im GEE-Modell wurden durch den Vergleich mit den beiden anderen Modellrechnungen voll bestätigt.

Die Analyse zeigt, daß Veränderungen in den meteorologischen Parametern bei Patienten einer Herzrehabilitation Veränderungen bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und EKG-Veränderungen (ST-Streckensenkung, ventrikuläre Extrasystolen) hervorrufen können. Die beobachteten Effekte traten teils sofort, teils zeitlich verzögert auf. Frauen scheinen auch in dieser Studie stärker und auf andere Weise auf die Wettereinflüsse zu reagieren. Erkenntnisse aus anderen Studien belegen, daß das Risiko für einen Myokardinfarkt z. B. bei plötzlich fallenden bzw. steigenden Temperaturen stark ansteigt. Somit legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, daß einzelne meteorologische Parameter Veränderungen der Herzfunktion und damit als Folge auch unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse besonders bei vorgeschädigten, sensiblen Individuen hervorrufen können. Als Indikator für myokardiale Ischämie stellt insbesondere das erhöhte Risiko einer ST-Streckensenkung während körperlicher Belastung eine Verbindung zwischen meteorologischen Parametern und kardialer Morbidität bzw. Mortalität her.

I. Einleitung

1. Entwicklung und Struktur der Biometeorologie

1.1 Geschichtlicher Abriss der Bio-/Medizinmeteorologie

Eigentlicher wissenschaftlicher Begründer der modernen Klimatologie und Bioklimatologie ist Alexander von Humboldt (1769-1859), für den Mensch und Leben im Mittelpunkt des Kosmos standen und der in seinem Werk „Kosmos“ den Begriff des Klimas folgendermaßen prägte: „Das Klima umfaßt alle Veränderungen in der Atmosphäre, die unsere Sinne merklich affizieren, nämlich Temperatur, Feuchtigkeit, Veränderungen des barometrischen Luftdrucks, Wind, die Größe der elektrischen Spannung, die Reinheit der Atmosphäre oder ihre Vermengung mit mehr oder minder schädlichen gasförmigen Exhalationen, endlich den Grad habitueller Durchsichtigkeit und Heiterkeit des Himmels, die nicht bloß wichtig sind für die Wärmestrahlung des Bodens, die organische Entwicklung der Gewächse und die Reifung der Früchte, sondern für die Gefühle und die ganze Seelenstimmung des Menschen.“

Hoffmann (um 1746), Finke (um 1795) und Schnurren (um 1813) führten erste statistische Studien zur Korrelation von Krankheit und speziellen Klimata durch. Hufeland (1762-1836) veröffentlichte Studien zu Wetter und Mortalität, Carus (1789-1869) zeigte den Einfluß von Wetter und Klima auf den Organismus, Schönlein (1793-1864) und Wunderlich (1815-1878) beschrieben den Einfluß von atmosphärischen Faktoren auf den Menschen und Knogler veröffentlichte 1803 sein Buch „Meteorologie“ mit dem Schwerpunktthema „Einfluß des Wetters auf die menschliche Gesundheit“. Besonders bemerkenswert sind die Arbeiten von Ackermann (1810-1873) „Das Wetter und die Krankheiten“ und die „Grundwassertheorien“ von Von Pettenkofer (1818-1901), der zusätzlich schon während eines Vortrages 1876 über das Verhältnis von Luft zum bekleideten Körper sprach und damit bereits die ersten Aspekte des Wärmegleichgewichts des Körpers in geschlossenen Räumen andeutete. Erneut kam die Medizin-Meteorologie zum Stillstand, da viele Mechanismen im menschlichen Organismus noch unerforscht waren und auch die Wetterabläufe noch zu einem großen Teil vollkommen ungeklärt waren. So wurden dann zunächst einzelne Wetterelemente, aber auch das Zusammenspiel von einzelnen Elementen detailliert untersucht. Pioniere dieser Arbeit waren Gay Lussac (Beobachtung von Ballonaufstiegen, 1778-1850), Von Humboldt (Isothermen; 1769-1859), Fourier und Auguste (atmosphärische Temperatur; 1768-1830 bzw. 1795-1870), Poisson (Gase, 1781-1840), Carnot (Thermodynamik, 1796-1832), Espy („The philosophy of storms“, 1768-1830), Loomis (Zyklonenbewegung, 1811-1889), Hann (Gewitter, 1839-1921) und Bjerkness (Polarfronttheorie, 1862-1951).

Speziell Goethe (1745-1832) und Herder (1744-1803) hatten großes Interesse an bioklimatischen Problemen. In ihren Werken „Versuch einer Witterungslehre“ (1825) und „Ideen zur Philosophie der Geschichte der Menschheit“ (1784-1791) erörtern beide ausführlich eigene Erfahrungen und Theorien zu diesem Thema. Goethe bemerkte einmal in einem Gespräch: „So arbeite ich bei hohem Barometerstande leichter als bei tiefem; da ich nun dieses weiß, so suche ich bei tiefem Barometer durch größere Anstrengung die nachteilige Einwirkung aufzuheben und es gelingt mir.“

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde die Wissenschaft dann interkontinental. Wissenschaftliche Publikationen erleichterten den Austausch der Erkenntnisse und so kamen in dieser Zeit auch viele neue Anregungen aus den USA (Huntington: „Civilization and Climate“, 1913) – vor allem im Bereich der medizinischen Laborarbeit. Die Zeit des „universellen“ Wissenschaftlers war vorbei und die Spezialisierung vollzog sich während des 20. Jahrhunderts. Eine breite Untersuchung der Ursachen des Wetter- und Klimaeinflusses auf den Menschen anhand von Statistiken begann in Europa dann im 20. Jahrhundert. Als Vater der exakten medizin-meteorologischen Forschung gilt Carl Dorno (1865-1942), der das physikalisch-meteorologische Observatorium in Davos gründete. Auch das Buch „Geopsychische Erscheinungen“ (1923) von Hellpach ebnete dem Einzug der Biometeorologie in das 20. Jahrhundert den Weg. Besonders auf dem Gebiet der Klimaheilkunde wurden zum Beispiel bei der planmäßigen Behandlung der Tuberkulose rasch Fortschritte erzielt.

Skeptik gegenüber jeder Theorie, die nicht auf reproduzierbaren Ergebnissen und wohl definierten Fakten beruhte, führte zu einem Mangel an innovativen Ideen und Fantasie und gefährdete so erneut das Fortschreiten der Wissenschaft. Erst durch die Erkenntnis von Tromp (1909-1983), daß die Biometeorologie nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von verschiedensten Wissenschaftlern vorangetrieben werden könne, erfuhr die medizin-meteorologische Forschung neuen Aufschwung.

Unterstützt von Ungeheuer, dem Leiter der Medizin-Meteorologischen Forschungsstelle in Bad Tölz, gründeten Tromp und Sargent 1956 die „International Society of Biometeorology“ (ISB), zu der mittlerweile Wissenschaftler aus über 40 Nationen gehören. 1957 erschien dann die erste Ausgabe des „International Journal of Biometeorology“. Die Biometeorologie definierte sich zu diesem Zeitpunkt als „the study of the direct and indirect interrelations between the geophysical and geochemical environment of the atmosphere and living organisms, plants, animals and man.“ Die grundlegende Frage für die Biometeorologie war in der Mitte des 20. Jahrhunderts vor allem, welchen Stellenwert der Einfluß von atmosphärischen Faktoren und Prozessen in der Hierarchie aller Umweltrisiken einnehmen konnte.

Unsere heutigen Vorstellungen über die komplexen Wettervorgänge wurden erstmals in der norwegischen Meteorologenschule Anfang dieses Jahrhunderts heraus gearbeitet. Ab 1948 wurden diverse medizinmeteorologische Wetterklassifikationen zur Erleichterung der Analyse entwickelt. Damit verabschiedete man sich von der Vorstellung einzelner meteorologischer Elemente als Krankheitsauslöser. Vielmehr rückten die biologischen Reaktionen auf sogenannte „Akkordschwankungen“ in den Vordergrund. Bekannte Schemata stammen zum Beispiel von Ungeheuer und Brezowski („Tölzer Wetterklassenschema“, 1954/55 bzw. 1964), Daubert („Tübinger Wetterschema“, 1955), Becker („Königsteiner Wetterschema“, 1950), Schulze, Schröder und Kuhnke („Hamburger Dezimalklassifikation“, 1969) und in den letzten Jahren auch von Jendritzky und Bucher („Freiburger Objektive Wetterklassifikation“, 1991). Sehr häufig wurden seither Frontdurchgänge und ihre Wirkung auf den Menschen untersucht. Auf diesem Gebiet sind besonders der Kinderarzt De Rudder („Grundrisse einer Meteorobiologie des Menschen“, 1952) und der Pathologe Petersen („The Patient and the Weather“, 1938) zu nennen. In der Mitte des 20. Jahrhunderts war die Biometeorologie dann bereits eine etablierte Wissenschaftsdisziplin.

Doch erst Tromps Bücher „Medical Biometeorology“ (1963) mit seinen 4382 Referenzen und der erste Band von „Progress in Biometeorology“ (1974) gaben Einblick in die weite Verzweigung der Biometeorologie in diverse Wissenschaftsgebiete. Durch diese Bücher wurde die humane, aber auch die Tier- und Pflanzen-Biometeorologie deutlich voran getrieben. 1970 wurde die Biometeorologie durch die International Society of Biometeorology dann letztendlich fest definiert als „the study of the direct and indirect effect (of an irregular, fluctuating or rhythmic nature) of the physical, chemical and physicochemical micro- and macro-environments of both the earth's atmosphere and of similar extra-terrestrial environments, on physicochemical systems in general and on living organisms (plants, animals and man) in particular“. Diese neue Definition sollte im Vergleich zu der von 1956 eine gesteigerte biophysische Orientation in Übereinstimmung mit dem traditionellen biomedizinischen Modell von Krankheit ausdrücken.

In den 70-er und 80-er Jahren dominierten dann die Entwicklung und der Gebrauch des sogenannten Energie-Bilanz-Modells und neu entwickelte Indizes für thermischen Streß und Komfort die Biometeorologie. Hier sind besonders das „Klima-Michel-Modell“ (Komfortgleichungen) von Fanger (1970), das „Münchener Energiebilanz-Modell für Individuen“ von Höppe (1984) und auch das „Instationäre Münchener Energiebilanz-Modell“ von Höppe (1989) zu nennen. Jendritzky (1993) entwickelte in den 90-er Jahren sogenannte Bioklima-Karten, welche die verschiedenen Gebiete in Deutschland nach ihrer bioklimatischen Belastung für den Menschen nach Schweregraden einteilen. Weltweit wird besonders häufig das Phänomen der warmen und trockenen Fallwinde (z. B. in Bayern „Föhn“, in Israel „Sharav“, in Kanada „Chinook“, in Kalifornien „Santa Ana Winds“) untersucht. Auch im Kurwesen wird in den letzten Jahrzehnten wieder mehr Wert auf die günstigen Auswirkungen mancher Wetterreize gelegt und so werden sie in der Klimakur für spezielle Krankheitsbilder gezielt zur Therapie genutzt (Schuh, 1993). Seit den 60-er Jahren wird immer wieder intensiv an den Auswirkungen der Elektro-Bioklimatologie geforscht. Reiter stellte 1960 Korrelationen zwischen atmosphärischer Impulsstrahlung (Sferics) und bestimmten Wettereigenschaften auf. Auch weitere mögliche Einflußfaktoren wie Kleinstionen (Krüger, 1985) in der Luft oder winzige niederfrequente Luftdruckschwankungen, die für einen Barorezeptorreflex ausgehend von der Halsschlagader sorgen könnten (Delkujow, 2002), werden seit längerer Zeit immer wieder kontrovers diskutiert. Die von Hippokrates festgestellte Saisonalität der Krankheiten wird dagegen in der heutigen Zeit aufgrund von Heizung, Ventilatoren und Klimaanlagen, also aufgrund unseres nun gehobeneren Lebensstandards immer schwieriger nachzuweisen. Besonders wichtig ist in unserer Zeit dafür die Biometeorologie in bezug auf das „Stadt- und Raumklima“ geworden (Mayer, 1993), so daß Biometeorologen vielfach in die Planung und Architektur von Gebäuden mit einbezogen werden. Besonders die Luftverschmutzung (Partikel und Gase) mit ihren Auswirkungen auf Lunge, Herz und Kreislauf (Peters, 1999 und Wichmann, 2000) und ihre starke Abhängigkeit von der jeweiligen Witterung ist in unserer Zeit eines der wichtigsten Forschungsgebiete. Auch die Einflüsse des Wetters auf Verhalten und Psyche nehmen seit den 90-er Jahren einen immer größeren Raum ein (Auliciems und DiBartolo, 1995).

Zusammenfassend kann man festhalten, daß die Menschen sich der Beziehung zwischen Leben und Klima bis zur industriellen Revolution allmählich bewußt wurden. Daraus folgend entwickelte sich die Biometeorologie als Wissenschaftszweig.

Die Biometeorologie ist also vom wissenschaftlichen Standpunkt aus eine sehr junge Wissenschaft, die gleichzeitig ihre Grundlagen in der frühesten Geschichte der Menschheit findet.

(Zusammengefaßt aus Assmann, 1963; Bouma, 1987; Burroughs et al., 1996; Dirnagl, 1983; Faust, 1977; Faust, 1978; Höpfe, 1997; Jauregui, 1997; Kveton, 1991; Reiter, 1976; Sargent, 1982; Sulman, 1976.)

1.2 Struktur der Biometeorologie

Die Biometeorologie ist in mehrere Teilgebiete gegliedert (Tab. 1.1) und befaßt sich mit der Abhängigkeit der belebten Natur von der atmosphärischen Umwelt. Zum einen sucht sie nach den Wirkungen von Zustand und Vorgängen der Atmosphäre auf die Biosphäre, zum anderen ist ihr Ziel die Nutzbarmachung des Wissens über die Zusammenhänge von Meteorologie und Lebensvorgängen im Sinn der angewandten Meteorologie.

Mensch (Human-Biometeorologie)	Pflanze (Phyto-Biometeorologie)	Tier (Tier-Biometeorologie)
physiologische Biomet.	physiologische Biomet.	physiologische Biomet.
pathologische Biomet.	pathologische Biomet.	pathologische Biomet.
Raum- und Stadt- Biomet.	Agrarmeteorologie	Agrarmeteorologie
soziologische Biomet.	Forstmeteorologie	Phänologie
	Phänologie	

Tab. 1.1: Gliederung der Anwendungsbereiche der Biometeorologie (Baumgartner, 1982).

Da in dieser Arbeit die Einflüsse des Wetters auf den Menschen untersucht werden, sollen auch nur die vier Schwerpunkte der humanen Biometeorologie genauer erläutert werden.

Die physiologische Biometeorologie beschreibt den Einfluß der atmosphärischen Vorgänge auf die physische Reaktion von gesunden Menschen. Die pathologische Biometeorologie befaßt sich sowohl mit gesunden als auch kranken Menschen, indem sie den Einfluß von Wetter und Klima als Erkrankungsursache bzw. auch als Heilmittel für Erkrankte betrachtet. Bei der Raum- und Stadt- Biometeorologie wird der Einfluß von Mikroklimaten in Wohn- und Arbeitsräumen, sowie in Wohngebieten erforscht. In der soziologischen Biometeorologie werden die meteorologischen und klimatologischen Einflüsse auf Verhaltensweisen und kulturelle Aktivitäten (auch Freizeitgestaltung) von Bevölkerungsgruppen untersucht.

Neben den genannten drei Hauptgruppen der Biometeorologie sind auch noch Randgruppen, wie die kosmische Biometeorologie (Erforschung der Einflüsse extraterrestrischer Faktoren, wie Sonnenaktivität oder kosmische Strahlung auf Organismen), Weltraum- Biometeorologie (Bioklima-Einflüsse des Weltalls und in der Kapsel auf den Raumfahrer) und Paleo-

Biometeorologie (Wirkungen der Klimate der Vergangenheit und deren Bedeutung für die Evolution und geographische Verteilung von Mensch, Tier und Pflanze) zu erwähnen.

Als interdisziplinäre Wissenschaft ist für die Biometeorologie ein Zusammenspiel diverser Forschungsgebiete (Abb. 1.1) erforderlich.

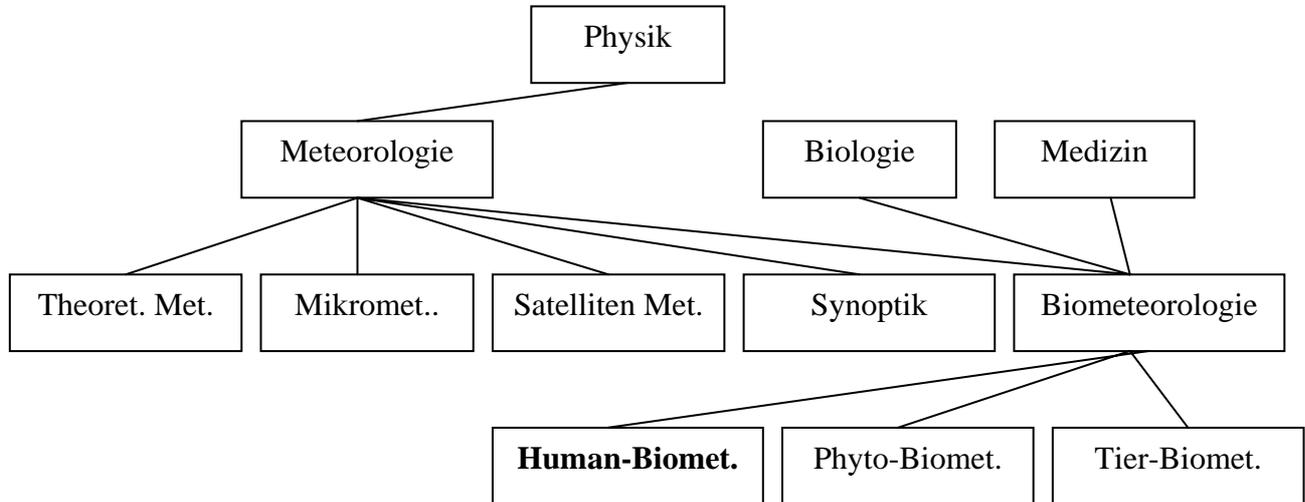


Abb. 1.1: Traditionelles Schema der Einordnung der Biometeorologie und benachbarter wissenschaftlicher Forschungsgebiete (Höppe, 1997).

Die ISB legte 1994 aufgrund neuester Entwicklungen auf dem Gebiet der Biometeorologie folgende neue Arbeitsbereiche fest:

- Urban climate and air quality
- Indoor climate and air quality
- Climate, morbidity, mortality
- Biological cycles and photoperiodicity
- Basic adaption mechanisms
- Human adaption to extreme environments
- Bioelectricity and biomagnetism
- Behavioral human biometeorology
- Applications and limitations of climate change scenarios
- Climate perception and decision making

In Anbetracht der globalen Klimaveränderungen (zum Beispiel Treibhauseffekt und Ozonloch) und deren Auswirkung auf die Gesundheit des Menschen, gewinnt die Biometeorologie eine immer größere Bedeutung für die Umweltmedizin (Abb. 1.2).

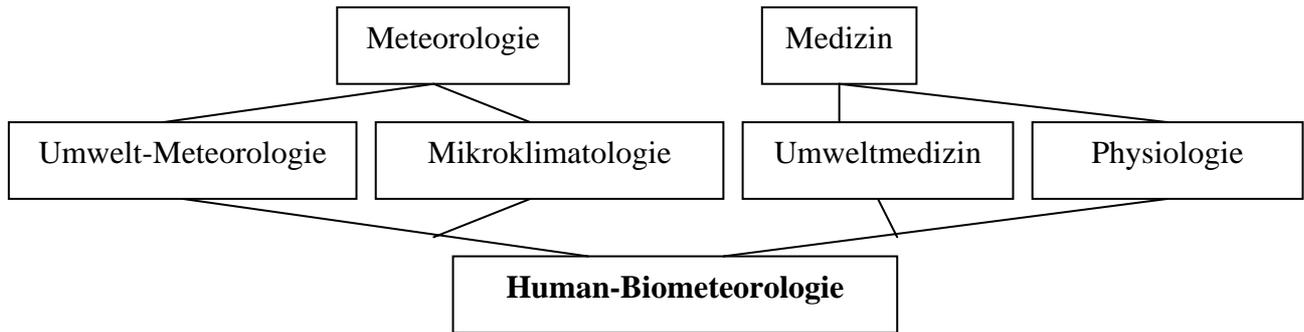


Abb. 1.2: Modernes Klassifikationssystem der Humanbiometeorologie (Höppe, 1997).

(Zusammengefaßt aus Baumgartner, 1982; Höppe, 1997.)

2. Meteorologische Grundlagen der Wetterfühligkeit

2.1 Untersuchte Wetterparameter

Der **Luftdruck (p)** ist das wichtigste Element der synoptischen Meteorologie. Er drückt das Gewicht einer bis zur Obergrenze der Atmosphäre reichenden Luftsäule senkrecht auf die darunter liegende Fläche aus. Er besteht aus zwei Partialdrücken, dem **Dampfdruck (e)** des in der Luft enthaltenen Wasserdampfes und des übrigbleibenden Druckes der trockenen Luft. Der Dampfdruck der Luft liegt zwischen 0hPa (wasserdampffreie Luft) und einem von der Lufttemperatur abhängigem Maximalwert, dem Sättigungsdampfdruck.

Die **Lufttemperatur (T)** charakterisiert den Wärmezustand der Atmosphäre und ist ein Maß für die mittlere Bewegungsenergie der Gasmoleküle.

Die **Äquivalenttemperatur (ET)** kennzeichnet den Gesamtwärmeinhalt der Luft an fühlbarer und latenter Wärme. Sie ist diejenige Temperatur, die ein Luftpaket annimmt, wenn der gesamte darin enthaltene Wasserdampf kondensiert und die dabei frei werdende Kondensationswärme dem Luftpaket zugeführt wird. Sie stellt folglich ein Kombinationsmaß für Lufttemperatur und Wasserdampfdruck dar und berechnet sich wie folgt:

$$ET = T + (R_L / R_w \cdot e / (100 \cdot p_0 - e) \cdot (L - C \cdot T) / (c_L + R_L / R_w \cdot e / (100 \cdot p_0 - e) \cdot c_w)$$

(1.1) mit:

Bezeichnung	Wert
Gaskonstante für trockene Luft R_L	$2,8705 \cdot 10^2 \text{ Nm}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$
Gaskonstante für Wasserdampf R_w	$4,6151 \cdot 10^2 \text{ Nm}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$
Durchschnittlicher Luftdruck auf NN p_0	1013,3 hPa

Verdampfungswärme des Wassers bei 0°C L	2500,78 J/kg
Konstante C	2,325734 J/(kg·°C)
Spezifische Wärme trockener Luft c_L	1,00482 J/(kg·°C)
Spezifische Wärme des Wassers c_W	4,18674 J/(kg·°C)

Tab. 1.2: Werte der Konstanten in der Gleichung (1.1) zur Berechnung der Äquivalenttemperatur
(Deutscher Wetterdienst: Aspirations-Psychrometertafeln, 1976).

Die **relative Luftfeuchtigkeit (f)** gibt das Verhältnis des wirklichen Wasserdampfdruckes zum Sättigungsdampfdruck über Wasser bei der vorherrschenden Lufttemperatur an.

(Zusammengefaßt aus Schirmer et al., 1989; Skript des Meteorologischen Instituts der Universität München, 1992; Deutscher Wetterdienst, 1976.)

2.2 Hintergründe zur Wetterfühligkeit

Das Verhältnis des Menschen zum Wetter wird durch zwei Tatsachen charakterisiert. Erstens ist das Wetter stets gegenwärtig und nie ausschaltbar. Zweitens ist es einem ständigen Wechsel unterworfen (Faust, 1978).

Demnach sind wetterbedingte Faktoren nichts anderes als physiologische Abläufe mit dem Ziel, den Organismus an den natürlichen Umweltfaktor Wetter anzupassen. Auch der gesunde Organismus braucht für sein Wohlbefinden dieses Umwelttraining.

Die Wetterreize treffen alle, doch nur der gesunde, an die Reize angepaßte Organismus kann diese unbewußt so ausregulieren, daß das Befinden nicht gestört wird. Im Gegenteil, für den Gesunden ist der Wetterreiz sogar im positiven Sinn einer Anregung und Übung seiner Funktionen zu verstehen. Dabei laufen über das vegetative, nicht willentlich steuerbare Nervensystem automatische, individuell unterschiedliche Reaktionen, Regel- und Kompensationsmechanismen in Kreislauf, Stoffwechsel und Thermoregulation ab, um ein konstantes inneres Milieu aufrechtzuerhalten (Dirnagl, 1985).

Ist der Organismus durch Alterserscheinungen, chronische Erkrankungen oder erniedrigte Reizschwelle des vegetativen Nervensystems geschwächt oder aufgrund seiner individuellen Reaktionslage empfindlich für Wetterreize, koppeln diese an den Schwachstellen an. Weil der kranke Organismus sich nicht durch Regelvorgänge darauf einstellen kann (sie sind ja durch die Krankheit gestört), reagiert er mit einer überschießenden Reaktion, und es treten die typischen Symptome der Wetterfühligkeit bzw. Wetterempfindlichkeit (vgl. Kapitel I.2.4), Befindensstörungen und krankhafte Reaktionen auf.

Dabei spielt natürlich die individuelle Situation eine große Rolle, da Einwirkungen familiärer, beruflicher und anderer Art (Lebensweise, z.B. Ernährung, Sport, Rauchen) als zusätzliche Risikofaktoren (vgl. Kapitel I.2.3) oder auch als „mildernde Umstände“ auftreten (Trenkle, 1976).

Das Wetter ist etwas Natürliches und kann per se nicht krank machen, sondern nur einen konditionierenden Faktor bei der Auslösung bereits vorhandener Krankheiten bzw. der Verschlimmerung bestehender Beschwerden darstellen (Schuh, 1995). Wie der Organismus

auf meteorologische Faktoren reagiert, ist nur ein Hinweis darauf, wie belastungsfähig er ist bzw. wo seine schwächste Stelle („locus minoris resistentiae“) zu suchen ist. Das Wetter gibt also eher den letzten Anstoß zur Krankheit und versetzt dem Organismus den sogenannten Zweitschlag. Kompliziert wird es dadurch, daß bestimmte Wettersituationen verschiedene Teile des Organismus unterschiedlich (positiv und/oder negativ) beeinflussen können. Ebenfalls problematisch ist, daß die Wetterreaktionen sich nicht nur von Individuum zu Individuum unterscheiden, sondern insbesondere jeder einzelne auf identische Wetterreize von Fall zu Fall anders reagiert.

Welche konkreten meteorologischen Faktoren Befindensschwankungen und Krankheiten auslösen können, ist noch unklar. Sicher spielen einzelne Elemente, wie Luftdruck, Lufttemperatur und Feuchte eine entscheidende Rolle. Sie sind jedoch teilweise unentwirrbar miteinander verflochten - man spricht daher eher von einer Akkordwirkung oder Reizkombinationen des Wetters, die nicht einfach als Summe der Einzelteile angesehen werden können (Faust, 1978).

Der Begriff des Wetterakkords wurde von Linke und DeRudder in den fünfziger Jahren geprägt (Brezowsky, 1965). Als Ursache für die Vernachlässigung der bodennahen, oft als trivial bezeichneten Wetterelemente könnte man die von Mörikofer 1952 aufgestellten Postulate anführen. Demnach sollen befindenswirksame Wettereinflüsse schon auftreten können, bevor sich in der unmittelbaren Umgebung des Betroffenen eine meßbare Änderung der meteorologischen Kenngrößen zeigt (Fernwirkung). Ferner sollen die genannten Einflüsse in Innenräumen gleichermaßen wie im Freien nachweisbar sein, obwohl außen und innen unterschiedliche Bedingungen herrschen (Dirnagl, 1981). So wurde beobachtet, daß das Wetterfühligkeitssyndrom nicht nur beim Aufenthalt im Freien, sondern sogar eher verstärkt in Innenräumen und nach dem Nachtschlaf auftritt. Dafür kommen nur einige Parameter wie Wasserdampfdruck, Luftdruck und elektromagnetische Strahlung in Frage (Schuh, 2003). DeRudder versuchte mit der Aussage, daß sich die trivialen oder, wie er sie gerne nennt, „durchsichtigen“ Wetterfaktoren schon bei einer Liftfahrt, einer Autofahrt im Gebirge oder beim Wechsel von warmer Zimmerluft in die kalte Außenluft in ähnlicher Größenordnung wie beim Wetterwechsel ändern, ohne daß es zu Symptomen der Wetterfühligkeit kommt, die Begründung für die Vernachlässigung eben dieser Wetterelemente zu liefern (Dirnagl, 1982). Auf der Suche nach Korrelationen zwischen Wetter und Gesundheit wurden ab diesem Zeitpunkt fast ausschließlich komplexe, aus der Synoptik stammende Wetterklassifikationen verwendet. Zunächst waren es die von DeRudder gebrauchten Fronten, später wurden immer feiner unterteilte Schemata der Wetterbeschreibung verwendet. Beinahe stereotyp wurde in allen Publikationen behauptet, daß auf dem Weg der trivialen bodennahen Wetterelemente wie Lufttemperatur, Dampfdruck oder Luftdruck keine Beziehung zu biologischen Vorgängen feststellbar sei. Erst Dirnagl begann in den siebziger Jahren wieder relativ erfolgreich mit der Untersuchung von Kombinationen aus genau diesen Wetterbestandteilen (Dirnagl, 1983).

Von der wetterfühligsten Bevölkerung werden Befindensverschlechterungen bevorzugt in der zeitlichen und räumlichen Umgebung von atmosphärischen Störungen angegeben, das heißt, gesundheitliche Beschwerden häufen sich bei Wetterumschwüngen, bei starker Abweichung einzelner meteorologischer Parameter vom jahreszeitlichen Witterungsverlauf oder bei speziellen Wetterlagen, wie Inversionen (Belastung durch verhinderten Luftaustausch und damit Abzugsblockade für Schadstoffe aufgrund einer Temperaturzunahme mit der Höhe),

Schwüle (feucht-warme Belastung) oder Föhn (Belastung durch Zunahme der Lufttemperatur und Abnahme der Luftfeuchte). Jedoch kann man nicht erwarten, daß mit einem bestimmten Wettervorgang immer ein bestimmter Befindens- oder Krankheitszustand fest gekoppelt ist. Die Wechselwirkungen sind dafür viel zu komplex (Faust, 1978; Schuh, 1995).

Nach der Dissertation von Raddatz (1974) beeinflussen auch optische Größen die Befindensschwankungen erheblich. Je größer die morgendliche Wolkendichte, die mittlere tägliche Bewölkungsmenge und je kürzer die tägliche Sonnenscheindauer, desto schlechter fühlten sich die Wetterfühligen.

Obwohl die meteorologischen Reize alle treffen, löst das Wetter nicht bei allen Menschen eine Streßreaktion aus. Aufgrund seiner Lage ist der mitteleuropäische Raum für meteorotrope (Wetterreiz ausübende) Reaktionen allerdings besonders exponiert (Faust, 1978).

Der Faktor Zeit spielt bei allen Wetterwirkungen eine wesentliche Rolle. Das Wetter ändert sich zwar mehr oder weniger kurzfristig, aber nicht in Sprüngen - es bleibt in Kontinuität. Auch extreme Wetterstürze bilden hier keine Ausnahme. Sie sind nur biologisch besonders wirkungsvoll, weil ihr Wirkkontinuum in der Zeiteinheit stark gerafft ist. Auch der Begriff „kurzfristig“ bleibt für Wetterwirkungen relativ, da er nicht durch eine gemessene Zeitdauer, sondern allein durch die von ihm verursachte „Resonanz“ im empfangenden Individuum definiert wird. Kann es mit seinen Adaptationsvorgängen nicht rasch genug folgen, dann wird seine Antwort auf den Reiz biologisch ungünstig ausfallen. Die Wetterwirkung hängt also außer von Art und Größe ebenso von der Dauer seines komplexen Reizes und vom regelbereiten Zustand des neurovaskulären, also mit Nerven und Blutgefäßen versehenen Endsystems des betroffenen Individuums ab (Kügler, 1972). Auch setzt man allzu oft einen zeitlich eindeutigen Zusammenhang voraus, das heißt, auf einen Reiz folgt unmittelbar oder allenfalls mit einer konstanten Verzögerung die Reaktion. Dabei vergißt man, daß es zeitlich nachwirkende, unter Umständen kumulierende Effekte gibt, also jeder Reiz einen veränderten Organismus zurückläßt, was natürlich die mit Sicherheit vorhandenen Speicher- und Gedächtniseigenschaften des Organismus voraussetzt (Dirnagl, 1982).

Auffällig ist auch, daß die Klage über Wetterfühligkeit seit dem zweiten Weltkrieg stark zugenommen hat. Es mag sein, daß wir witterungsmäßig in einer unruhigeren Zeit liegen, gerade in Norddeutschland gibt es sehr häufige Wetterwechsel, doch dürfte die Hauptursache dafür bei der modernen Lebensführung zu suchen sein. Neben Erbanlage, Konstitution und natürlicher Resistenz sind es vor allem Schlaf- und Ernährungsweise, Genußmittelkonsum, Urlaube ohne Erholungswert, Leistungsdruck, Alltagshektik und steigende Umweltbelastung, die unsere Adaptionsfähigkeit gegenüber den peristatischen Einflüssen verringert und zu einer weiteren Sensibilisierung gegenüber einem ohnehin angehobenen Reizpegel geführt haben (Faust, 1978). Das „bequeme Leben“ hat also die Abhärtung (eigentlich Adaptation an thermische Reize, im weiteren Sinn jedoch auch erhöhte Abwehr gegen Infekte) der Menschen stark vermindert (Schuh, 1995). Die Wetterfühligkeit kann somit zu den modernen Zivilisationskrankheiten gerechnet werden (Leibold, 1987). Neben der Einschränkung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der Betroffenen hat die Wetterfühligkeit auch weitreichende Auswirkungen auf den sozial-ökonomischen Bereich, wie zum Beispiel Kosten für das Gesundheitssystem (Arztbesuche, Medikamente, physikalisch-therapeutische Anwendungen, Kuraufenthalte). Die Erwerbstätigen unter den Wetterfühligen berichten im

Durchschnitt 10 Tage wetterassoziierte Arbeitsunfähigkeit, wobei die meisten doch eher weniger als 6 Tage wegen ihrer Wetterfähigkeit krank waren (Höppe et al., 2002). Hochgerechnet ergäbe dies einen Ausfall von rund 18 Millionen Arbeitstagen durch die Wetterfähigkeit pro Jahr, mit einem Kostenfaktor von mehreren Milliarden Euro (Schuh, 2003).

2.3 Unterteilungsschema der Wetterbeschwerden und Risikogruppen

Auch heute noch gilt die von Hellpach in den „Geopsychischen Erscheinungen“ (1923) eingeführte Einteilung der unter Wetterbeschwerden leidenden Menschen in folgende drei Gruppen:

Wetterreagierend ist jeder Mensch, da eine Wetterreaktion nur eine physiologisch notwendige Antwort auf die atmosphärischen Umweltreize im Sinne von Anpassungsvorgängen (Wärmebildung, Wärmeaufnahme und Wärmeabgabe) darstellt. Er reguliert autonom über Kreislauf und Stoffwechsel, wobei keine besondere Belastung für ihn entsteht. Dazu gehören in erster Linie Stimmungs- und Befindensschwankungen ohne großen Leidensdruck.

Wetterfähig dagegen ist ein Mensch mit erhöhter Ansprechbarkeit bzw. erniedrigter Reizschwelle seines vegetativen Nervensystems. Er nimmt die Reaktion auf Wetter und Klima verstärkt wahr. Die Wetterlagen beeinflussen in diesem Fall regelmäßig die Gesundheit. Dabei treten funktionelle Störungen auf, und die vegetativen und psychosomatischen Abläufe im Organismus werden beeinträchtigt. Je nach dem Ausmaß der Überreaktion auf den Wetterreiz kommt es zu Symptomen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, verminderte Leistungsfähigkeit und ähnlichem.

Durch entsprechende Krankheiten oder Verletzungen kann man im Lauf des Lebens **wetterempfindlich** werden. Diese relativ kleine Gruppe von Betroffenen leidet oft unter schwerster meteorologischer Überempfindlichkeit. Die gesundheitlichen Vorschädigungen (Operationen, chronische Erkrankungen) bieten den Wetterreizen diverse Angriffspunkte, woraus häufig pathologische Erscheinungen entstehen, die der ärztlichen Betreuung bedürfen. Die Symptome der bereits bestehenden Krankheiten werden durch das Wetter verstärkt. Dazu gehören vor allem Narben- und Amputationsschmerzen, aber auch Migräneanfälle.

Im täglichen Sprachgebrauch existiert allerdings die so definierte Unterscheidung nach Wetterfähigkeit und Wetterempfindlichkeit kaum. Sie wird deshalb im Folgenden auch nicht streng eingehalten.

Tatsache ist jedoch, daß das Wetter nur Auslöser bzw. Verstärker ist, krank machen aber kann selbst massiver meteorologischer Streß nicht allein - nur die Neigung zu einer Krankheit kann durch das Wetter aktiviert werden. Zu den täglichen Befindensschwankungen kann die Wettersituation nur einen Teilbeitrag von geschätzten 3 bis 25% liefern (Faust, 1978; Dirnagl et al., 1987).

Zusätzlich existiert noch eine weitere Untergruppe von Wetterfähigen - **die Vorfühligen**. Man nimmt an, daß es sich dabei um eine besonders intensive Form der biotropen Reaktion handelt. Nach Befragungen dürfte jeder zweite Wetterfähige davon betroffen sein. Die Reaktionen treten dabei zwischen einigen Stunden und bis zu drei Tagen vor Eintreten eines

Witterungsumschwungs auf. Sie nehmen mit dem Alter, bei Frauen besonders mit dem Eintreten der Wechseljahre zu und sind besonders stark bei rheumatischen Erkrankungen, Narbenschmerzen, aber auch Herz-Kreislaufstörungen ausgeprägt. Im streng meteorologischen Sinn existiert diese Variante der Meteorotropie natürlich nicht. Die Auslöseursachen (zum Beispiel elektrische Entladungen in der Atmosphäre) sind nach wie vor umstritten. Man sollte sie deshalb aber trotzdem ernst nehmen und nicht einfach als „Massenhysterie“ abstempeln (Faust, 1977). Außerdem ist es oft so, daß bereits zum Zeitpunkt des Auftretens gehäufte oder intensiviertere Schmerzangaben in der unmittelbaren Umgebung der Betroffenen markante meteorologische Veränderungen in Form von Temperatur-, Feuchte- oder Luftdruckbewegungen vor sich gehen; die sichtbaren Zeichen des Wetterumschlags jedoch (starke Bewölkung, Niederschläge, Wind) folgen häufig erst mit einer Verzögerung von einem oder sogar zwei Tagen. Die in der Volksmeinung fest verankerte Überzeugung der Möglichkeit des Vorfühlers bezieht sich wahrscheinlich auf diese zeitliche Differenz, da der Wetterfühlige als Bezugszeitpunkt für seine Beobachtungen sicherlich die sichtbaren Zeichen verwendet (Dirnagl, 1981).

Risikogruppen:

Befragt man ein Kollektiv von durchschnittlich gesunden Menschen, schätzen sich zwischen 50 und 70% der Personen selbst als wetterfühlig ein (Schaich, 1974; Faust, 1978). Dabei verstehen die Befragten unter „Wetterfühligkeit“ eine Befindensverschlechterung aus einem durchschnittlich gesunden Allgemeinzustand heraus, die kurzfristig (einige Stunden bis zu wenigen Tagen) anhält und unter bestimmten Bedingungen wiederholt auftritt, wobei die Person sich keine anderen Ursachen denken kann als das Wetter. Die Erkenntnis eines solchen Zusammenhangs zwischen der Befindensstörung und einer Wetterlage setzt für den Wetterfühligen eine relativ lange Beobachtungszeit voraus. Die anschließend selbstgestellte Diagnose beruht damit rein auf Erfahrungen und befriedigt das angeborene Kausalitätsbedürfnis des Menschen. Es läßt sich durch ein so allgegenwärtiges und variationsreiches Phänomen wie das Wetter besonders leicht und unkritisch beruhigen. Wäre nicht durch eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen eine objektive Beziehung zwischen Wetterlagen und Krankheiten bewiesen worden, könnte man geneigt sein, Wetterfühligkeit als reinen Verlegenheitsschluß, als Ausrede für jedes Versagen oder jede Unpäßlichkeit zu sehen (Schaich, 1974; Dirnagl, 1977). Besteht aber innerhalb einer ausreichend großen Gruppe von Menschen unter Ausschluß gegenseitiger Absprache oder suggestiver Wechselwirkungen ein überzufälliges Maß an Übereinstimmung im zeitlichen Ablauf von Befindensschwankungen, so müssen synchrone äußere Einflüsse als Ursache in Betracht gezogen werden (Dirnagl, 1977). Unter strengeren biometeorologischen Maßstäben kann man aber sicher sagen, daß etwa ein Drittel der Bevölkerung mit Befindensstörungen auf das Wetter reagiert (Faust, 1977).

Der durchschnittliche Befindensverlauf von Personen, die sich als wetterfühlig bezeichnen, ist in etwa identisch zu dem der subjektiv „Nicht-Wetterfühligen“ (Schuh, 1995). Schon 1952 stellte DeRudder in seinem „Grundriß der Meteorobiologie des Menschen“ fest, daß zwar alle Menschen auf das Wettergeschehen reagieren, aber nur die Wetterfühligen ihr Befinden mit dem Wetter in Verbindung bringen. Problematisch ist hierbei die Einteilung der Probanden, da sie sich bei den meisten Untersuchungen auf das subjektive Urteil der Personen selbst

stützt, ohne daß eine tatsächliche Überprüfung auf die Existenz von Wettereinflüssen erfolgt. Den Hauptausschlag bei der selbständigen Zuordnung in die Klasse der Wetterfühligen gab die Eigendiagnose „Regulationsstörungen des Kreislaufs“ (Dirnagl, 1977). Besonders stark ausgeprägt ist diese verminderte Anpassungs- und Leistungsfähigkeit des Kreislaufs bei Frauen jeglichen Alters (Schaich, 1974).

Die Basler Studie nach Faust (1972-1976) galt vor allem der Frage, ob es typische Merkmale der Wetterfühligen gibt. Im Bereich der sozialen Situation oder beruflichen Klassifizierung gab es sie eindeutig nicht (Dirnagl, 1977). Auch die regionale Gliederung Deutschlands erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Negativ wirken sich allerdings die teilweise unzumutbaren Verhältnisse in Mittel- und Großstädten auf den Grad der Wetterfühligkeit aus. Die häufig dort herrschende, vermehrte Schwülebelastung, die Luftverschmutzung, Ozonbelastung und der hohe Lärmpegel können die Wetterreaktionen nur verstärken. Die Jahreszeit scheint bei den meisten Ausprägungen der Wetterfühligkeit dagegen keine Rolle zu spielen. Am wohlsten fühlen sich allerdings 50% der Befragten im Sommer, 25% im Frühling, der Rest verteilt sich auf Herbst und Winter. Auffällig ist die unterschiedliche Anhäufung bestimmter Wetterfühligkeitssymptome in den verschiedenen Lebensjahrzehnten (zum Beispiel Kopfschmerzen gehäuft im mittleren Lebensalter, Schlafstörungen dagegen eher mit einem Gipfel in der sechsten Lebensdekade). Aus der Studie ergab sich, daß das Alter einer der wichtigsten Faktoren bei der Ausprägung und beim Verlauf der Wetterfühligkeit ist. Diese Schwankungen beruhen zum großen Teil auf den physiologischen Änderungen mit fortschreitendem Alter. Im Lauf der Zeit erschöpft sich die Fähigkeit zur Adaptation an zum Beispiel Wärme, Kälte oder Höhe, was sich hormonell nachweisen läßt. Im allgemeinen ändert sich auch die Symptomatik der Wetterfühligkeit in den verschiedenen Altersklassen. Das weibliche Geschlecht ist in jeder Altersgruppe prozentual stärker belastet. Diese Differenz wächst bis zu den Wechseljahren immer weiter an, erreicht dort ihr Maximum und fällt danach wieder langsam ab. Das Beschwerdebild der Frau ist intensiver und vielfältiger ausgeprägt, wobei vegetative Herz-Kreislaufstörungen überwiegen. Häufig wurde dieser Unterschied damit abgetan, daß die Frauen über ihr Leiden nur mehr Worte verlören, was nicht bedeuten würde, daß ihr Befinden wirklich stärker an das Wetter gekoppelt sei. Neurohormonelle Einzeluntersuchungen ergaben aber das Gegenteil. Interessanterweise ist gerade jene Frauengruppe, die das vielfältigste Bild an Symptomen hat, am wenigsten an Wettervorhersagen interessiert und läßt sich am wenigsten durch strahlungsarme Wetterlagen beeinflussen. Dies stützt die These, daß nicht die optisch sichtbare Wetterlage Befindensstörungen provoziert, sondern andere Wetterelemente.

Die Häufigkeit der angegebenen Beschwerden der Wetterfühligen weist eine starke Abhängigkeit vom Wochentag auf. Insbesondere an den Samstagen und Sonntagen verringert sich die Anzahl von Reaktionen negativer, ungünstiger Prägung. Ein zweites Minimum ist auch mittwochs zu verzeichnen. Dagegen scheinen Montage und Freitage eine eher nachteilige Wirkung auf Wetterfähige zu haben (Dirnagl, 1980; Brezowsky, 1965).

Aufgrund früherer Studien scheinen wetterfähige Menschen von einer überdurchschnittlichen psychischen und physischen Labilität zu sein. Sie verfügen über eine besonders deutliche Wahrnehmung und neigen dazu, an sich normale Regulations- und Anpassungsvorgänge besonders stark zu bewerten (Schuh, 2003). In der Persönlichkeitsstruktur gaben die Wetterfähigen gehäuft niedrige Werte in bezug auf ihre Selbsteinschätzung und hohe Werte

im Punkt der emotionalen Labilität an. Eigenschaften, wie Pessimismus, Reizbarkeit, Neigung zu Affekthandlungen, Schüchternheit, geringe Frustrationstoleranz, Gehemmtheit, Neigung zu Minderwertigkeitsgefühlen und labiler Stimmung treten nach der Basler Studie vermehrt bei Wetterfühligen auf. Auch die Münchner Studie von Schaich (1974) erbrachte vergleichbare Ergebnisse. Der Schluß, daß die subjektiv Wetterfühligen ihre Beschwerden vielleicht nur deutlicher wahrnehmen und stärker bewerten, liegt also nahe. In der Münchner Studie wird versuchsweise der „Typus Wetterfühliger“ zusätzlich als Mensch mit konstitutioneller Hypotonie und ebenfalls konstitutionell bedingten (frühzeitig) auftretenden Degenerationserscheinungen (zum Beispiel Arthrose) definiert, was aber nicht nachgewiesen wird. Diese Hypothese würde aber dafür sprechen, daß der subjektiven Einordnung auch eine somatische Komponente zugrunde liegt (Dirnagl, 1977). Eine Studie von Ranner und Egger (1998) befaßte sich mit dem subjektiven Erleben und Befinden von Personen, die sich selbst als wetterfühlig bezeichnen, und mit der Erforschung psychologischer Mediatoren, die möglicherweise an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Wetterfühligkeitssyndroms beteiligt sind. Es wurde untersucht, welche Beschwerden von den Betroffenen mit Wettervariablen verknüpft werden und vor allem, wie mit diesen Beschwerden umgegangen wird (Copingstrategien) im Vergleich zu Nicht-Wetterfühligen. Die Autoren fanden zwar keine Unterschiede in den Bewältigungsstrategien, allerdings eine relativ hohe Bedeutung irrationaler Kognitionen, wie Selbstbewertung und Abhängigkeit von Anerkennung durch andere Personen bei den Wetterfühligen. Zudem wurden praktisch alle biotropen Variablen von Wetterfühligen subjektiv belastender empfunden als von Nicht-Wetterfühligen. Eine weitere Studie von Driscoll und Stillman untersuchte 2002 den Zusammenhang zwischen emotionalem Befindensstatus und Wetter mittels der Assoziation von Häufigkeiten von Anrufen bei Beratungshotlines und subjektiv festgelegten Wetterklassifikationen bzw. einzelnen Wetterelementen in den Städten Detroit, Washington, Dallas und Seattle. Die Konsistenz der Ergebnisse war zwar relativ schwach, doch konnte eine signifikante Zunahme der Anruhfrequenz bei einer Zunahme des Bewölkungsgrads, der Windgeschwindigkeit, der Niederschläge und der interdiurnalen Temperaturschwankung festgestellt werden. Auch bei der Wetterkategorie „destructive (severe) weather“ konnten signifikant mehr Anrufe registriert werden, wobei die Ursache hier eher auf die Ängste vor Schäden durch starke Stürme oder Niederschläge zurückzuführen ist. Eine Untersuchung von Howarth und Hoffman (1984) an 24 Personen an 11 aufeinanderfolgenden Tagen ergab, daß vor allem die Feuchtigkeit neben Temperatur und Sonnenscheindauer ein signifikanter Prädiktor für diverse Variablen der emotionalen Stimmung ist und hohe Luftfeuchtigkeit zu vermehrtem Schläfrigkeitsgefühl führt und sich so negativ auf die Konzentrationsfähigkeit auswirkt. Dies bestätigt die Studie von Persinger (1975) an 10 Studenten, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen schlechter Stimmung und hoher relativer Luftfeuchtigkeit bzw. wenigen Sonnenstunden zeigen konnte. Persinger stellte zudem fest, daß das Wetter höchstens 35% der Stimmungsschwankungen erklären könnte und die höchste Korrelation zur Stimmung bei den Wetterverhältnissen der letzten beiden Tage lag. Nach den neuesten Umfrageergebnissen (Höppe, 2002) liegt auch die Komorbidität Wetterfühligiger deutlich höher als bei Nicht-Wetterfühligen. Durchschnittlich berichten die Wetterfühligen über zwei Erkrankungen, während die Nicht-Wetterfühligen knapp eine Erkrankung angaben. Die chronische

Krankheiten waren in der Gruppe der wetterfühligen stärker verbreitet als bei den Nicht-Wetterfühligen, allerdings erklärt sich dies zu Teil aus dem höheren Alter der Wetterfühligen. Auch wirkt sich eine psychische Krankheit äußerst negativ auf die Wetteranpassung aus. Jeder zweite Depressive, Neurotiker, Psychopath, Alkoholiker oder Drogenabhängige und jeder dritte Schizophrene leidet unter Wetterfühligkeit. Dabei ist die Einzelsymptomatik stärker und vielfältiger ausgeprägt als bei psychisch Gesunden (Faust, 1978).

Zusammenfassend lassen sich die Wetterfühligen in verschiedene Risikogruppen (Tab. 1.3) einteilen,

Risikogruppe	Ursachen
Überempfindliche, sensible Menschen	
Falsch ernährte Menschen	Ein Mangel an Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen etc. beeinträchtigt das Allgemeinbefinden und die Leistungsfähigkeit und begünstigt somit Wetterfühligkeit.
Untrainierte, die zu wenig an die frische Luft gehen	Sie verlernen die Reaktion auf Umweltreize.
Alte Menschen	Sie haben eine verminderte Widerstandskraft, erschöpfte Adaptationsfähigkeit, chronische Krankheiten, leiden unter Bewegungsmangel, Verschleißerscheinungen und falschen Eßgewohnheiten.
Personen unter hohem Streß und seelisch nervösen Spannungen	Überarbeitung, Konflikte, Sorgen und Probleme stören das vegetative Nervensystem und den Hormonhaushalt.
Chronisch Kranke, zum Beispiel Allergiker oder Rheumatiker	Sie besitzen eine verminderte Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize aufgrund der bestehenden Krankheit. Oft wird die Krankheit durch Wettereinflüsse verstärkt
Menschen in der Genesung nach schweren Erkrankungen	Bei ihnen ist die natürliche Widerstandskraft gegen ungünstige äußere Reize noch nicht wiederhergestellt.
Frauen, besonders in den Wechseljahren	Sie leiden vor allem unter Schwindelgefühl, Herzrasen, Hitzewallungen, Erschöpfungs- und Angstzuständen und Schlafstörungen, die oft durch das Einwirken des Wetters auf den Hormonhaushalt verursacht werden.

Psychisch Kranke (zum Beispiel Neurotiker, Depressive, Alkoholiker, Drogenabhängige oder Schizophrene)	Bei ihnen verursachen die eingenommenen Medikamente eine Schwächung des vegetativen Nervensystems und damit eine mangelnde oder verspätet einsetzende Reaktion auf äußere Reize.
--	--

Tab. 1.3: Zusammenfassung der Risikogruppen und Ursachen (Faust, 1977; Faust, 1978; Leibold, 1987).

Diese Aufzählung zeigt gleichzeitig deutlich, wie man Wetterfühligkeit vermeiden oder erfolgreich behandeln kann. Nach dem heutigen Stand des Wissens nimmt unter den kausalen Faktoren mit fehlender Adaptation der Mangel an körperlicher Aktivität und die Auseinandersetzung mit thermischen Reizen eine zentrale Stellung ein. Wetterfühligkeit beruht somit auch auf einem Trainingsmangel des ganzen Körpers, das heißt einer reduzierten Anpassungsfähigkeit auf äußere Veränderungen. Die feststellbaren Befindensschwankungen im Zusammenhang mit Temperatur- und Feuchtigkeitsänderungen können von einer Überbeanspruchung der Thermoregulation herrühren, das heißt die Thermorezeptoren der Haut reagieren entweder überschießend, zu spät oder gar nicht. Zur Prävention und Therapie der Wetterfühligkeit muß somit hauptsächlich ein Training zur Verbesserung der Anpassungsreaktionen insbesondere gegen thermische Belastungen empfohlen werden.

Wetterfühligkeit im Einzelfall:

Die Wirkung von bestimmten Veränderungen des Witterungsablaufes sowie auch Änderungen einzelner meteorologischer Faktoren auf das Befinden ist eindeutig statistisch nachweisbar (Dirnagl, 1977). Der Zusammenhang beruht allerdings auf Korrelationen und entspricht deshalb nur dem durchschnittlichen Verhalten eines großen Probandenkollektivs. Die Einzelverläufe weichen stark voneinander ab. Es gibt also einen beträchtlichen Unterschied zwischen einer signifikanten Wetterabhängigkeit des untersuchten Kollektivs und der Eintreffwahrscheinlichkeit für einzelne Individuen. Gesicherte Vergleiche des Befindens mit dem Wetterablauf führen bei Untersuchungen von Einzelpersonen nicht zu statistisch gesicherten Ergebnissen (Richner, 1974). Kurz gesagt, Statistik ist nie Einzelfall, interessant sind lediglich die signifikanten Schwerpunkte (Faust, 1978). Das bedeutet aber, daß die Reaktionen des einzelnen Menschen schwerer vorhersagbar sind als die eines Kollektivs und somit auch selten im Sinn einer kausalen Prophylaxe abgefangen werden können. Dazu sind die im Organismus ablaufenden Regel- und Ausgleichsvorgänge viel zu kompliziert und vor allem individuell zu differenziert (Dirnagl, 1974; Dirnagl, 1981).

2.4 Symptome der Wetterfühligkeit

Die Ergebnisse der repräsentativen Stichprobe von Höppe et al. (2002) zeigen die Wetterfühligkeit als Ansammlung unspezifischer gesundheitlicher Probleme. Die häufigsten Symptome, die von wetterfühligen Befragten genannt wurden, sind Kopfschmerzen und Migräne (61%), Abgeschlagenheit (47%), Schlafstörungen (46%), Müdigkeit (42%), Gelenkschmerzen (40%), Gereiztheit (31%), Niedergeschlagenheit (27%), Schwindel (26%),

Konzentrationsstörungen (26%) und Narbenschmerzen (23%). Im Rahmen einer Studie mit 2000 Probanden (Dirnagl, 1985, „Münchener Föhnstudie“) wurden Wetterfühlige und Nicht-Wetterfühlige über Grund und Häufigkeit ihrer Arztbesuche befragt. Die Symptome oder Verdachtsdiagnosen, die als Anlaß für die Konsultationen angegeben wurden, zeigen, daß der Wetterfühlige neben rheumatischen Beschwerden die Symptome der sogenannten funktionellen Erkrankungen als häufigsten Grund für den Arztbesuch angab.

2.5 Aktueller Stand der Wissenschaft: Zusammenfassung neuester Erkenntnisse aus der Literatur zur Wetterfühligkeit

Bezüglich der **Prävalenz der Wetterfühligkeit** wurde in einer aktuellen Studie (Höppe et al., 2002) eine repräsentative Stichprobe von etwas mehr als 1000 Bundesbürgern über 16 Jahre ausgewertet. Dabei gaben 19% der Befragten an, daß ihre Gesundheit in starkem Maße vom Wetter abhängt, 35% denken, daß das Wetter etwas Einfluß auf ihre Gesundheit hat. Somit fühlen sich knapp 55% der Befragten gesundheitlich vom Wetter beeinflusst. Bei den Befragten aus Norddeutschland lag der Anteil der Wetterfühligen sogar bei knapp 61%. Die Altersgruppe über 60 Jahre zeigte dabei die höchste Prävalenz: 68% der Befragten diesen Alters gaben Wetterfühligkeit an, dagegen nur 41% der jüngsten Gruppe zwischen 16 und 29 Jahren. Es zeigte sich ein Überwiegen des Frauenanteils. Am häufigsten werden wetterbedingte Symptome an Tagen mit stürmischem Wetter (30%) und Zeiten, in denen es kälter wird (29%) angegeben. Nur in Bayern gab die Mehrheit der Befragten (30%) eine Beeinträchtigung durch Warmluftzufuhr an, was auf die Wirkung des nur in Bayern vorkommenden Föhns mit warmer, trockener Luft hinweisen könnte. 32% der Befragten, die unter starkem Einfluß des Wetters auf ihre Gesundheit stehen, waren im vergangenen Jahr wegen wetterbedingter Symptome mindestens einmal nicht in der Lage, ihrer normalen Tätigkeit nachzugehen, 22% sogar mehrmals. Auch eine Umfrage der Apothekenumschau (GfK Marktforschung, 2002) an über 2500 Befragten bestätigt diese Ergebnisse, da rund 30% der erwachsenen Bundesbürger angaben, daß ihnen das Wetter in irgendeiner Weise gesundheitlich zu schaffen mache, wobei bei den über 70-jährigen mehr als jeder zweite auf Wetterreize reagiert und deutlich mehr Frauen als Männer Beschwerden angaben. Besonders unter dem Einfluß des Wetters scheinen auch Patienten noch zwei bis zehn Jahren nach dem Herzinfarkt zu leiden. Wie im Rahmen einer Follow-up Untersuchung des Augsburger MONICA-Herzinfarktregisters (GSF, Neuherberg, Ärztezeitung 1998) gezeigt wurde, klagten 72% der Frauen und 46% der Männer nach ihrem Herzinfarkt über extrem belastende Wetterfühligkeit. Unklar ist jedoch noch, ob die subjektive Wetterfühligkeit die Folge des ersten Herzinfarktes ist oder sogar ein Prädiktor für einen Reinfarkt. Aber auch Patienten mit Bypass-Operationen geben noch nach 5 Jahren eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch Wetterfühligkeit speziell bei kaltem und windigem Wetter an (Herlitz et al., 2001). Unter Rheumatikern ist das Syndrom der Wetterfühligkeit weit mehr als unter der übrigen Bevölkerung verbreitet. 60 bis 90% der Patienten mit chronischer Polyarthritiden bringen ihre Schmerzen in Zusammenhang mit dem Wetter. Bis zu 90% der Fibromyalgiker glauben, daß das Wetter ihre Schmerzen verstärkt. Auch Personen mit chronischen Rückenschmerzen geben an, sehr wetterempfindlich zu sein. Unter Patienten mit ankylosierender Spondylitis

meinen über 70% daß ihre Symptome durch das Wetter beeinflußt werden. Zudem erfahren die wetterempfindlichen Rheumatiker eine wesentlich deutlicher Ausprägung ihrer Symptome als die nicht wetterempfindlichen (Schuh, 2003). Bei Kopfschmerzpatienten geben 35 bis 75% an, daß ihre Symptomatik durch das Wetter ausgelöst wird. Die große Schwankungsbreite kommt durch die verschiedenen Kopfschmerzvarianten und das komplexe Krankheitsbild der Migräne zustande, was in den Umfragen meist nicht richtig erfaßt wird. Man kann aber davon ausgehen, daß etwa 50% der Migränepatienten wetterempfindlich sind, dabei signifikant mehr Frauen als Männer. Bezüglich der Prävalenz der Wetterfähigkeit beim Spannungskopfschmerz liegen noch strittige Ergebnisse vor. Rasmussen (1993) brachte in einer großen dänischen Studie Spannungskopfschmerz (54%) eher in Zusammenhang mit Wetterveränderungen als Migräne. Bei Chabriat et al. (1999) in Frankreich und Spierings et al. (2001) in Holland dagegen zeigten 18% der Kopfschmerzpatienten ohne Migräne, 35% der Patienten mit Spannungskopfschmerz und signifikant mehr Patienten mit Migräne einen Einfluß von Wetterveränderungen auf ihre Kopfschmerzen. 20 bis 30% der Migränepatienten geben an, 24 bis 48 Stunden vor einem Wetterwechsel Schmerzattacken zu erleiden. Auch Studien über die Einflüsse warmer Winde zeigen bei hohen Windgeschwindigkeiten die Vorfühligkeit der Migränepatienten (Schuh, 2003).

Das **Maximum der medizinmeteorologischen Intensität** liegt im Bereich der stärksten Wetteränderung. Die mit Luftmassenwechsel verbundene thermische Advektionsrichtung beeinflußt maßgebend die Art der wetterbedingten Reaktion. Warm- und Kaltfronten verursachen bei Wetterumschwüngen die entgegengesetzte Wirkung. Daher gibt es auch eher kalt- oder warmluftempfindliche Menschen (K- oder W-Typ), deren Reaktionen jedoch nicht unbedingt entgegengesetzt sind, sondern sich in vielem gleichen (Bucher, 1991).

Saisonale Abhängigkeiten zeigen sich quer durch das ganze medizinische Spektrum. Die Anzahl weißer Blutkörperchen variiert zum Beispiel in den verschiedenen Jahreszeiten und hat ihren Höchststand im Herbst (Friedman et al., 1990). Die Level von Neurotransmitter Markern in cerebrospinaler Flüssigkeit zeigen ebenfalls saisonale Variabilität (Hartikainen et al., 1991). Aggressives Verhalten bei älteren Psychiatrie-Patienten scheint im Winter anzusteigen und im Herbst weniger häufig vorzukommen (Meyer et al., 1991). Sogar die Geburten von Drillingen weisen ein saisonales Muster auf (Elster et al., 1991).

Häufig wird auch der positive und negative **Einfluß der Sonne** untersucht, wobei zwar der Schwerpunkt auf den Auswirkungen für die Haut und der Entstehung von Hautkrebs liegt, doch auch Brustkrebsraten (inverse Korrelation zur Sonnenintensität) (Garland et al., 1990) oder die Einweisungsrate in psychiatrische Kliniken aufgrund von Manien (Peck, 1990) scheinen mit der Sonnenscheindauer gekoppelt zu sein.

Auch bei der Auslösung von Ereignissen, wie **Verkehrsunfälle und Geburten**, wird der Einfluß des Wetters untersucht. Trapasso et al. (1989) untersuchten den Zusammenhang zwischen Veränderungen des Luftdruckes und dem Wehenbeginn. Dabei stellten sie fest, daß ein Anstieg des Luftdrucks begleitet von einem anschließenden plötzlichen Abfall assoziiert war mit dem gehäuften Beginn der Wehen.

Niederfrequente **Luftdruckschwankungen** wie bei Föhn oder Winddruck könnten sowohl die Reizschwelle für den Tastsinn als auch die des Ohres erreichen. Zusätzlich wird vermutet, daß sie die Aktivität von Barorezeptoren, die in der Gefäßwand der Halsschlagader lokalisiert sind, auslösen oder verstärken könnten. Diese Barorezeptoren können bei einem plötzlichen Luftdruckabfall und einem daraus folgenden kurzfristigen Abfall des Gefäßdruckes den Kreislauf stabilisieren (Delkujow, 2002). Die Stimulation von Barorezeptoren führt zu einem Anstieg der efferenten kardialen vagalen Aktivität und einer Verminderung der sympathischen Aktivität, was zu einer Veränderung des Herzschlags und des Blutdrucks führt (Hainsworth, 1995). Der Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Luftdruck und Blutdruck konnte allerdings noch nicht eindeutig erbracht werden. Jehn et al. (2002) fanden in ihrer Studie keine Assoziation zwischen Blutdruck und Luftdruck, wohl aber eine inverse Beziehung zwischen Blutdruck und Lufttemperatur. Weinbacher et al. (1996) zeigten zumindest bei Hypertonikern einen schwachen negativen Zusammenhang zwischen Luftdruck und Blutdruck. Auch Kunes et al. (1991) sahen einen Zusammenhang zwischen der mittleren Tagestemperatur bzw. der Mittagstemperatur und dem Blutdruck bei Hypertonikern.

Einwirkungen von **natürlicher elektromagnetischer Strahlung** der Atmosphäre auf die Aktivität des Gehirns über das Angreifen an Nervenendigungen wären denkbar, jedoch brachten Untersuchungen mit künstlich erzeugten Sferics widersprüchliche Ergebnisse und wurden deshalb nicht weiter verfolgt (Schuh, 2003).

Bei Untersuchungen zu **Wetter und Schmerzen im Bewegungsapparat**, zeigte sich eine Zunahme der Schmerzintensität bei plötzlichen Wetterveränderungen vom Hoch zum Tief, insbesondere bei Durchgang der Kaltfront und auf der Kaltfrontrückseite (gekennzeichnet durch abnehmende Temperatur, hohe Luftfeuchtigkeit und sinkenden Luftdruck). Ebenfalls eine Zunahme der Schmerzintensität brachten Tage mit Gewittern, Tage mit wenig Sonnenstrahlung und kalte Tage mit hoher Luftfeuchtigkeit (Gorin et al., 1999). Sowohl hoher als auch niedriger Luftdruck wird mit Schmerzen assoziiert, wobei eine tierexperimentelle Untersuchung an Ratten ergab, daß niedriger Luftdruck die Schmerzen verschlimmerte (Sato et al., 2001). Insgesamt kann hohe relative Luftfeuchtigkeit wohl als der meteorologische Parameter eingestuft werden, der am engsten mit den Schmerzen verbunden ist (Strusberg et al., 2002). Bei chronischem Schmerz ist jedoch auch die Kälte ein wesentlicher Faktor (Jamison et al., 1995). Für die immer wieder berichtete Vorfühlbarkeit liegt bis heute keine Evidenz vor. Nur eine Studie konnte bei einem hohen Prozentsatz von Arthritispatienten eine gelungene Vorhersage im Zusammenhang mit Regen feststellen (Guedj et al., 1990).

Die Einflüsse meteorologischer Parameter auf **Migräne und Kopfschmerz** sind noch ungeklärt. Dirnagl (1985) brachte eine Abweichung der morgendlichen Lufttemperatur, der relativen Luftfeuchte und des Luftdrucks vom Mittel des Vortages mit Kopfschmerz in Verbindung. Cooke et al. (2000) zeigten, daß warme Winde, wie der Föhn, die Santa Ana Winde oder der Chinook einen nachweisbaren Anstieg der Migränehäufigkeit verursachen. Am häufigsten werden jedoch Wetterwechsel mit Kopfschmerz assoziiert – Migräneattacken häufen sich in den Jahreszeiten Frühjahr und Herbst (stärkster Wetterwechsel im Jahreszyklus). In einer aktuellen Untersuchung konnten Wallach et al. (2002) bestätigen, daß

überstrahlte Hochdrucklagen, Föhn und labile Wetterlagen im Bereich eines Höhentiefs signifikant vermehrt Kopfschmerzen auslösen.

Die Einflüsse auf bestimmte physiologische Parameter werden in der vorliegenden Arbeit untersucht; bei der **Auslösung und Letalität von Herzinfarkten** liegen bereits eindeutige epidemiologische Daten vor. Kveton (1991) konnte einen Anstieg der Inzidenz von Myokardinfarkten bei bestimmten Konstellationen von Frontdurchgängen zeigen. Im Rahmen des multizentrischen MONICA-Projekts der WHO fanden Danet et al. (1999) einen unabhängigen Einfluß von Lufttemperatur und Luftdruck auf des Auftreten koronarer Ereignisse (vgl. Kapitel V.3.2). In verschiedenen Studien wurde ein Winter-Gipfel bzgl. **Inzidenz und Mortalität koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz** festgestellt (Enquessellie et al., 1993; Pell, 1999; Boulay et al., 1999). Die Inzidenz für einen akuten Herzinfarkt durch Wärmebelastung wird in einem gemäßigten Klima dagegen nicht signifikant beeinflusst. (Fries et al., 1998). Die Zunahme der kardiovaskulären Mortalität bei hohen Lufttemperaturen scheint sich mehr auf extrem hohe Temperaturbereiche (z.B. heiße, subtropische Sommer in China, USA, Griechenland) zu beziehen (Schuh, 2003). Die Assoziation zwischen Lufttemperatur und koronarer Herzkrankheit wurde von Nayha (2002) in etwa U-förmig beschrieben (vgl. Kapitel V.3.2). Die Beziehung zwischen Herzinfarkt bzw. koronarem Herztod und Luftdruck ist nach Danet et al. (1999) annähernd V-förmig (vgl. Kapitel V.3.2). Jedoch gibt es auch Ergebnisse zu präventiven Zusammenhängen von Wetterelementen und koronarer Herzkrankheit. Scragg et al. (1990) fanden, daß sich Sonnenlichtexposition über einen Anstieg des Plasma-25-Hydroxyvitamin-D₃-Levels positiv auf die Verhinderung von koronarer Herzkrankheit auswirkt. Studien dieser Art liefern den Antrieb, die Ursachen der Wetterfühligkeit in Zukunft auch auf physiologischer und biochemischer Ebene zu suchen.

Laschewski et al. (2002) fanden bei einer Untersuchung der Sterberaten in Süddeutschland von 1968 bis 1997 einen Anstieg der **allgemeinen Mortalität** (nicht in verschiedene Krankheitsbilder aufgeteilt) während sommerlicher Hitzewellen. In den in diesem Zeitraum aufgetretenen 51 Hitzewellen stieg die Sterberate um 3,9% gegenüber dem saisonalen Mittel. Während der stärksten Hitzewelle im Juni 1987 trat sogar 24 Stunden nach dem heißesten Tag eine Zunahme der Todesfälle um 12% auf. Auch die Hitzewelle des Sommers 2003 in ganz Europa hat zu einem enormen Anstieg der Sterblichkeit (besonders in Frankreich und Spanien) geführt (Süddeutsche Zeitung, 10.09.2003), wie aus diversen Tageszeitungen zu entnehmen war. Hierzu liegen jedoch zu diesem Zeitpunkt noch keine Publikationen vor. Auch Keatinge et al. (2000) konnten einen Anstieg der Mortalitätsrate durch die Hitzebelastung im Sommer verzeichnen. In Westeuropa ist die Anzahl von Todesfällen aufgrund von Kälte allerdings deutlich höher als die hitzebedingte Mortalität. Ältere Personen zwischen 65 und 74 Jahren sind für die winterliche Mortalität eine besonders gefährdete Bevölkerungsgruppe (Keatinge et al., 2000). Bestimmte Wetterlagen, wie Inversionen oder Nebel, verstärken den in diversen Studien nachgewiesenen Einfluß der Luftverschmutzung auf die Mortalität in der Bevölkerung (unter anderem Schwartz, 1994), wobei sich besonders kalte Wetterlagen negativ auswirkt (Keatinge et al., 2002).

Die meisten internationalen Publikationen (unter anderem auch die Framingham Studie) assoziieren die **Inzidenz und den letalen Ausgang von Schlaganfällen** mit niedrigen Lufttemperaturen. Ähnlich zum Herzinfarkt zeigt die Häufigkeit der Schlaganfälle einen Wintergipfel (Kelly-Hayes et al., 1995). Dieses erhöhte winterliche Risiko ist bei älteren Menschen noch stärker ausgeprägt (Sheth et al., 1999). Eine 14-jährige Longitudinalstudie (Minier et al., 2002) zeigte bei einem Temperaturabfall einen um mehrerer Tage verzögerten Anstieg der Schlaganfallinzidenz. Auch Perioden mit Luftdruck über 1025hPa und gleichzeitig einer Luftfeuchtigkeit von über 70% scheinen das Risiko für Schlaganfall und Koronarembolie zu erhöhen, wobei die verschiedenen Subtypen des Schlaganfalls unterschiedlich auf einzelne Wetterbedingungen reagieren. Auch ein Anstieg der Schlaganfallinzidenz an sehr heißen Tagen wurde nachgewiesen (Schuh, 2003).

Beim Zusammenhang von **Wetter und Atemwegserkrankungen** ist am meisten über die Effekte des Wetters auf Asthma bekannt. Nach Jamason et al. (1997) ist die Asthmainzidenz mit homogenen Luftmassen assoziiert: Im Winter sind es vor allem andauernde tiefe Temperaturen während eines Hochs, die zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion von Asthmatikern führen. Auch plötzliche Temperaturabfälle beim Kaltfrontdurchgang nach herbsterlicher oder winterlicher Hochdrucklage führen zu Problemen. Patienten mit COPD sind ebenfalls von kalter Luft beeinträchtigt. Im Sommer besteht ein hochsignifikanter Einfluß von Gewittern (Abfall der Lufttemperatur, Zunahme der Luftfeuchte, hohe Windgeschwindigkeiten, evtl. Starkregen) und der Inzidenz von Asthmaanfällen (Celenza et al., 1996). Zusätzlich verstärken bestimmte Wetterlagen, wie Inversionen oder Nebel den Einfluß der Luftverschmutzung auf Atemwegserkrankungen (Celenza et al., 1996). Die Besuche der Notaufnahme aufgrund von Asthmaanfällen zeigen eine saisonale Abhängigkeit mit der geringsten Häufigkeit im Juli und der höchsten im März (Rossi et al., 1991). Ein Zusammenhang zwischen der Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlimmerung von bronchialem Asthma bei Kindern und eines am Nachmittag stattfindenden Wetterumschwungs wurde von Beer et al. (1991) gezeigt.

Eine höhere **Inzidenz von Thrombosen und Embolien** ist eindeutig in den Wintermonaten zu verzeichnen (White, 2003). Auch bestehen saisonale Unterschiede in der Lokalisation der Thromben (Fink et al., 2002). Demnach scheint Kälte einer der wichtigsten Faktoren unter den Wettereinflüssen zu sein. Eine französische Studie (Esquenet et al., 1997) konnte diesen Einfluß speziell im Zusammenhang mit geringer Luftfeuchte an kalten Wintertagen bestätigen. Zusätzlich wurde gezeigt, daß thrombotische Ereignisse an Tagen mit Luftdruckschwankungen über 10hPa signifikant häufiger auftreten. Ob warmes Wetter und sommerliche Hitze die Entstehung von Thrombosen begünstigt, ist noch nicht in Studien bestätigt worden, kann aber aufgrund bekannter Erfahrungen angenommen werden (Schuh, 2003).

Wetter und Klima können auch als Kofaktoren neben sozialen, ökonomischen, kulturellen und genetischen Bedingungen des **Suizid-Risiko** beeinflussen. Suizide werden überwiegend im späten Frühjahr und Frühsommer begangen und zeigen eine positive Assoziation mit der Zahl der Sonnenstunden (Petridou et al., 2002). Dabei scheinen ältere Menschen ein erhöhtes

Risiko für klimatische Einflüsse auf die Suizidrate haben (Salib, 1997). Auch bei Selbstmordversuchen zeigt sich dieselbe saisonale Verteilung. Für Männer konnte auch eine klare positive Assoziation mit erhöhter Lufttemperatur gefunden werden (Preti et al., 2000).

An diesem Überblick über die neuesten Forschungsergebnisse wird deutlich, wie vielfältig der Einfluß des Wetters auf den Menschen ist und wie breit gefächert die Forschungsfelder der Biometeorologie doch sind.

3. Medizinische Grundlagen der Leistungsmessung

3.1 Definition von Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit

Unter der Leistungsfähigkeit versteht man das Vermögen, auf eine bestimmte Belastung zu reagieren und dabei eine geforderte Leistung zu erbringen. Sie hängt stark vom Gesundheitszustand, vom Geschlecht, vom Alter, dem Körpergewicht, dem Trainingszustand und der Begabung ab. Doch auch Umwelteinflüsse wie das Klima, die Tageszeit oder Lärm sind äußerst wichtige leistungsbestimmende Faktoren.

Deutlich abzugrenzen von der Leistungsfähigkeit ist die Belastbarkeit. Es gibt Menschen, deren Leistungsfähigkeit im Vergleich zu anderen zunächst nicht vermindert ist, sie bei zu großer Belastung aber ein gesundheitliches Risiko eingehen. Die Leistung, bis zu der sie ohne Risiko kommen können, ist dann die Belastbarkeitsgrenze (Reichel et al., 1985).

3.2 Kurzer Abriss leistungsbegrenzender und leistungsfördernder Faktoren

Der Tagesgang der Leistungsfähigkeit ist je nach untersuchtem Kriterium sehr variabel. Die günstigen und ungünstigen Phasen schwanken von Individuum zu Individuum. Ein Wochenrhythmus ist nur sehr schwach oder gar nicht ausgeprägt. Entgegen gelegentlich vertretenen Meinungen besteht bei Frauen auch keine allgemeingültige Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit vom Menstruationszyklus. Über Monatsrhythmen beim Mann ist ebenfalls nichts bekannt. Durch Witterung und Tradition kommt ein gewisser Jahresrhythmus bei der Leistungsfähigkeit ins Spiel. Da dieser chronobiologische Aspekt aber nur einer unter vielen ist, sollte ihm sicher bei der Entscheidung über die Einsatzzeiten nicht höchste Priorität zukommen (Reichel et al., 1985).

Besonders Funktionsstörungen des Herz-Kreislaufsystems lassen Leistungs- und Belastungsfähigkeit erheblich schrumpfen. Die dadurch von Beginn der Belastung an in bezug auf die Referenzwerte erhöhten Puls-, Blutdruck- und Laktatwerte verkürzen die Zeit bis zur Erschöpfung drastisch und verhindern so das Erreichen des patientenspezifischen Sollwerts der Leistung (Schuh, 1989).

Der Einfluß einer Klimaumstellung auf die Leistungsfähigkeit ist äußerst vielfältig. Nach Jungmann (1986) stellt die Umstellung von tieferen auf höhere Lagen eine zusätzliche Belastung dar, die in den ersten Tagen einen erhöhten Ruhepuls zur Folge hat. Auch eine Umstellung auf wärmere und feuchtere Umgebungen läßt den Ruhepuls zunächst größer

werden (Reichel et al., 1985). Ob täglich schwankende Wetterparameter wie Luftdruck, Lufttemperatur und Dampfdruck einen Einfluß auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten einer Herzrehabilitation haben, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

3.3 Puls und Blutdruck

Unter der Herzschlagfrequenz versteht man die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Sie ist von der Frequenz abhängig, mit welcher der Sinusknoten im rechten Vorhof Impulse erzeugt, was wiederum von Lebensalter, Körpertemperatur, Belastung, psychischem Zustand, Körperhaltung, Biorhythmus, Blutdruck und Herzgröße abhängt. In Ruhe liegt die Herzschlagfrequenz bei etwa 60 bis 80 Schlägen pro Minute (Badtke, 1995).

Aufgrund der engen Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Belastungsdauer und -intensität ist sie eine bevorzugt angewandte Meßgröße des Herz-Kreislaufsystems in der Sportmedizin (Neumann et al., 1994). Bis zu einem Bereich von ca. 90% der maximalen Leistungsfähigkeit (submaximaler Bereich) besteht zur Belastungsstufe eine lineare Beziehung (Hüllemann, 1983). Eine niedrige Herzfrequenz ist Ausdruck eines hohen funktionellen Zustandes des Herzens. Je niedriger bei einem organisch gesunden Menschen die Schlagfrequenz des Herzens ist, desto größer sind seine Leistungsreserven (Hüllemann, 1983). Obwohl die Herzfrequenz wesentlich vom Alter abhängt, bestehen auch zwischen Gleichaltrigen zum Teil große individuell bedingte Unterschiede. Für eine brauchbare Schätzung der maximalen Herzfrequenz (H_f) dient die Formel

$$H_{f_{\max}} = 210 - (0,8 \cdot \text{Alter}) \quad (1.2) \quad (\text{Neumann et al., 1994}).$$

Ganz grob wird eine untere Grenze der Maximalbelastung bei der Herzfrequenz durch

$$H_{f_{\max}} = 200 - \text{Alter} \quad (1.3)$$

abgeschätzt. Sie wird häufig als Abbruchkriterium der Ergometrie verwendet (Rost et al., 1982).

Die Kreislaufregulation ist dabei engstens mit der Regulation der Herztätigkeit und der Atmung verflochten. Eine Steigerung des Herzminutenvolumens, also der Blutmenge, die in einer Minute aus dem Herzen gepumpt wird, führt zu einer Blutdruckerhöhung. Insgesamt jedoch verhält sich der Kreislauf, insbesondere der diastolische Blutdruck, passiver als das Herz und die Anpassungserscheinungen bei Belastung sind geringer (Badtke, 1995). In jedem Fall aber stehen Druck - und Volumenarbeit des Herzens in enger Beziehung zueinander. Ab Belastungsbeginn steigen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sofort an und nehmen normalerweise fast proportional bis zum Belastungsabbruch zu. Der bei der ergometrischen Belastung gemessene diastolische Blutdruck hat nur eine geringe diagnostische Bedeutung - er steigt bei Belastung gar nicht oder nur wenig an, oft fällt er sogar ab (Neumann et al., 1994). Die Leistungsfähigkeit des gesunden Kreislaufs ist umso höher, je geringer der Anstieg des systolischen Blutdrucks während einer definierten Belastung ist und je schneller die

Druckwerte nach Belastungsende wieder zu den Ausgangswerten zurück kehren (Stauzenberg et al., 1990). Mit zunehmendem Alter erhöht sich der Blutdruck (Neumann et al., 1994).

Als Anhaltspunkt während der Ergometrie gilt: der systolische Blutdruck sollte den Wert 200mmHg nicht überschreiten, bevor die Wattstufe von 200 minus Lebensalter erreicht ist. Systolische Werte ab 250mmHg und diastolische von 150mmHg gelten als Abbruchkriterium für die Ergometrie (Hüllemann, 1983).

3.4 Leistungsmessung im Labor - die Ergometrie

Ein Ergometer mißt wörtlich übersetzt die Muskelarbeit. Da die körperliche Leistung letztlich der Muskulatur entspringt, bedeutet Ergometrie das Messen von Leistung unter Berücksichtigung der Zeit. Dabei findet eine definierte Situation dynamischer Arbeit statt (Provokationsbelastung). Bei einer Fahrradergometrie, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurde, besteht immer der gleiche Wirkungsgrad. Das hat den Vorteil, daß sie exakt meß- und dosierbar und jederzeit präzise vergleich- und reproduzierbar ist (Stauzenberg et al., 1990). Der Belastungsanstieg kann auf verschieden Arten erfolgen, die häufigste Form ist jedoch eine stufenförmig ansteigende Belastung (Stauzenberg et al., 1990). Laut WHO-Empfehlung wird die Belastung bei 25 Watt begonnen und alle zwei Minuten um 25 Watt bis zur subjektiven Erschöpfung gesteigert (Badtke, 1995).

Ziel der Ergometrie ist die Leistungskontrolle - sie kann Hinweise auf kardiologische und pneumologische Funktionsstörungen geben (Reichel et al., 1985). Die Meßwerte werden meist in der Ausgangs-, Belastungs- und Erholungsphase erhoben. Gebräuchliche Meßwerte sind die Herzschlagfrequenz und der Blutdruck (Stauzenberg et al., 1990). Die Ausgangs bzw. Vorstart-Herzfrequenz wird unmittelbar vor einer körperlichen Aktivität gemessen. Allein durch eine Bewegungsvorstellung kann eine Herzfrequenzbeschleunigung erzielt werden. Ursache ist der innere Erregungszustand. Im Vorstart-Zustand kann sich die Herzfrequenz um 20 bis 40 Schläge pro Minute erhöhen. Der Übergang zur Belastung wird dadurch erleichtert. Die Herzfrequenz nimmt unmittelbar mit dem Einsetzen der Muskelaktivität zu. Ihr Anstieg ist im wesentlichen von der muskulären Leistung und nur sehr wenig von den Veränderungen des vegetativen Tonus abhängig. Der Anstieg vollzieht sich umso steiler, je kleiner die Herzgröße ist bzw. je niedriger die Leistungsfähigkeit von Herz- und Skelettmuskulatur ist. So findet sich bei vegetativ Labilen ein initial überschießender Anstieg der Herzfrequenz bei Belastungsbeginn. Die Ausgangswerte der Herzfrequenz liegen bei Gesunden im mittleren Bereich von 65 bis 85 Schlägen pro Minute (Hollmann et al., 1990).

Ein mögliches Kriterium für den Belastungsabbruch (submaximale Leistung) ist eine Herzfrequenz von 170 Schlägen pro Minute. Bei Untrainierten ist ein Abbruch schon bei 150 bzw. 130 Herzschlägen pro Minute angebracht (Neumann et al., 1994). Die submaximale Herzfrequenz charakterisiert den linearen Bereich des Herzfrequenz-Anstiegs bei stufenweise ansteigender Belastung und liegt im Bereich von 120 bis 170 Schlägen pro Minute, in Ausnahmefällen bei bis zu 190 Schlägen pro Minute. Bei Gesunden liegt die durchschnittliche submaximale Herzfrequenz im Bereich von 150 bis 160 Schlägen pro Minute. Die submaximale Herzfrequenz wird überwiegend durch das Nachlassen des Sympathikotonus gesteuert. Dem Vagotonus kommt auf submaximaler Belastungsstufe eine geringe Bedeutung

zu. Gerade bei Personen mit geringer Leistungsfähigkeit läßt sich die körperliche Fitness mit einem submaximal durchgeführten Belastungstest (Abbruch vor Erschöpfung) wesentlich besser bestimmen als bei einem maximalen Testverfahren, welches das Erreichen einer subjektiven Erschöpfung voraussetzt. (Rost et al., 1982).

Die Erholungsphase kann im Allgemeinen einen guten Einblick in den Gesundheitszustand und die physische Situation des Patienten geben. Sie ist daneben aber auch in besonderem Maße von umgebenden Faktoren wie z.B. der Lufttemperatur abhängig (Hollmann et al., 1990). Die Leistungsfähigkeit des Kreislaufs ist gerade in bezug auf den Blutdruck umso höher, je geringer der Anstieg des systolischen Blutdrucks während einer definierten Belastung ist und je schneller die Druckwerte nach Belastungsende wieder zu den Ausgangswerten zurückkehren (Stauzenberg et al., 1990). Die Erholungs-Herzfrequenz zeigt Beziehungen zur vorangegangenen Belastung und zum Ausdauertrainingszustand einer Person. Der Herzfrequenzabfall ist nicht nur von der Dauer und Intensität der vorhergehenden Arbeit abhängig, sondern auch von einer Reihe weiterer Faktoren wie Gesundheitszustand, physische Situation, Körpertemperatur, Außentemperatur, Nässe usw. Bei der Beurteilung des Erholungsverhaltens müssen diese Faktoren berücksichtigt werden. Die Herzfrequenz nach der Belastung kann bei der Verlaufskontrolle von gesundheitlichen Störungen einen guten Beitrag leisten (Hollmann et al., 1990). Bereits eine Minute nach der submaximalen Belastung liegen die Herzfrequenz-Werte im Mittel bei Gesunden unter 100 Schläge pro Minute. Der durchschnittliche Abfall beträgt 55 Schläge pro Minute. In den folgenden zwei Minuten ist nur noch eine Herzfrequenz-Senkung von durchschnittlich 7 Schlägen pro Minute zu verzeichnen. Die Werte liegen nach drei Minuten noch über den Ausgangswerten. Der Einfluß der Vorbelastung spiegelt sich in der ersten Erholungsminute am deutlichsten wieder (Hollmann et al., 1990).

Nach Hollmann et al. (1990) sind es personenabhängige, geräteabhängige und klimatische Faktoren, welche die biologische Leistung am Ergometer beeinflussen (Tab. 1.4).

Personenabhängige Faktoren	Geräteabhängige Faktoren	Klimatische Faktoren
Geschlecht	Drehzahl	Lufttemperatur
Alter	Kurbelhöhe	Luftfeuchtigkeit
Gesundheits- und Ernährungszustand	Sattelhöhe	Luftdruck
Trainingszustand	Lenkereinstellung	
Anthropometrische Merkmale	Schwungmasse	
Körperlage während der Ergometerarbeit (Stehen, Sitzen, Liegen)	Temperatur und Luftzusammensetzung im geschlossenen Atmungssystem	

Tab. 1.4: Faktoren, welche die biologische Leistung am Ergometer beeinflussen (Hollmann et al., 1990).

3.5 Elektrokardiographie (EKG) während der Ergometrie

Ausgewertet für den Zweck dieser Studie wurde das Vorkommen einer ST-Streckensenkung, das Auftreten von Angina pectoris und von ventrikulären Extrasystolen. Die ST-Strecke, welche die Zeit beinhaltet, in der die gesamte Kammermuskulatur erregt ist, verläuft normalerweise in der isoelektrischen Linie. Weicht sie davon ab, so ist dies ein Hinweis auf eine Störung – im Fall der Senkung auf eine mangelnde Sauerstoffversorgung des Herzmuskels (Ischämie). Diese Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr führt zur Hypoxie (Herabsetzung des Sauerstoffgehalts im Gesamtorganismus oder in bestimmten Körperregionen) und bei längerem Bestehen zur Nekrose.

Angina pectoris tritt ebenfalls aus Mangel an Sauerstoff auf. Sie ist als potentielle Vorstufe eines Herzinfarktes anzusehen. Neben den auftretenden Schmerzen kann in manchen Fällen (mit bekannter chronischer ST-Streckensenkung) die Angina pectoris auch an einer starken akuten ST-Streckensenkung und einer prä-negativen T-Welle im Belastungs-EKG erkannt werden. Obwohl es sich bei der ST-Strecke keineswegs um eine Erregungsrückbildungsstrecke handelt, werden ST-Veränderungen zusammen mit denen der T-Welle vereinfachend als Erregungsrückbildungsstörungen bezeichnet. Auch ist nicht jede ST-T-Veränderung Ausdruck einer Herzerkrankung, sondern stets nur Baustein einer Diagnose. Verläuft die ST-Strecke horizontal gesenkt oder überhöht, so liegt eine sogenannte Läsion vor. Diese Verlagerung der ST-Strecke ist allerdings erst bedeutsam bei mehr als 100 μ V und stellt die am schwersten wiegende Erregungsrückbildungsstörung dar. Eine gesenkt verlaufende ST-Strecke spricht für eine Innenwandläsion, die bei einer Durchblutungsstörung der Innenschicht des Myokards zu beobachten ist. Digitalis kann ebenfalls eine ST-Streckensenkung verursachen, allerdings verläuft hier die ST-Strecke meist bogenförmig. Die in dieser Arbeit nicht behandelte Hebung der ST-Streckensenkung steht für eine Außenwandläsion, wie sie beim Herzinfarkt (Nekrose eines Organs, Organteils oder Gewebes durch Ischämie infolge eines akuten Arterienverschlusses) oder bei einer Herzbeutelentzündung (Perikarditis) registriert wird.

Extrasystolen gehören unter den Rhythmusstörungen zu den Erregungsbildungsstörungen und sind Extraschläge, die in den Grundrhythmus einfallen (vorzeitige oder verspätete Schläge) und diesen stören. Man unterscheidet sie nach ihrem Ursprungsort in ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, wobei in dieser Arbeit nur das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen analysiert wurde. Die größte klinische Bedeutung besteht in der Gefahr der Induktion von schweren Herzrhythmusstörungen wie Kammertachykardie, Kammerflattern und Kammerflimmern. Diese Gefahr besteht besonders, wenn Extrasystolen so frühzeitig auftreten, daß ihr Kammerkomplex in die Erregungsrückbildungswelle (T-Welle) der vorangegangenen Aktion fällt. Ventrikuläre Extrasystolen haben ihren Ursprung im His-Bündel, im tiefer gelegenen Erregungsleitungssystem oder in der Muskulatur der Herzkammern. Sie sind breiter als 0,11 Sekunden und schenkelblockartig deformiert. Gehäufte ventrikuläre Extrasystolen sind besonders in den Frühphasen des Infarktes nicht selten zu beobachten. Generell stehen im Vordergrund der Komplikationen bei einem Herzinfarkt die Rhythmusstörungen (bradykarde, tachykarde und salvenförmige Extrasystolen).

Ursachen für Extrasystolen gliedern sich in kardiale (z.B. Koronarinsuffizienz, Herzinfarkt, Perikarditis, venöse Embolie) und extrakardiale Ursachen (z.B. Hyperthyreose, Infektionskrankheiten), toxische Einwirkungen (z.B. Genußmittel, Digitalis, Narkotika, Katecholamine) und Faktoren, die zu einer verminderten Membranstabilität führen (z.B. Hypokaliämie, Azidose). Beim hier untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich überwiegend um kardiale Ursachen.

(Zusammengefaßt aus: Faller, 1999; Hampton, 1993; Klinge, 1992; Pschyrembel, 1994.)

3.6 Bewertung der Leistungsfähigkeit

Eine reduzierte Leistungsfähigkeit ist zunächst nur ein Symptom, das noch nichts über die Ursache dieser Einschränkung aussagt. Es existiert kein kritischer Grenzwert, ab dem mangelnde Leistungsfähigkeit als krankhaft angesehen werden muß. Umgekehrt ist auch eine überdurchschnittliche Leistungsfähigkeit kein Beweis für eine bessere Gesundheit. Eine verminderte Leistungsfähigkeit kann lediglich einen Hinweis auf einen Mangel in der Funktionsweise des kardiopulmonalen Systems geben und zur Ursachenforschung anregen. Um einen Mangel an Leistungsfähigkeit beurteilen zu können, wurde eine sogenannte Solleistung ab dem 30. Lebensjahr eingeführt. Sie berechnet sich nach der Formel:

$$\text{Solleistung} = \varepsilon \cdot \text{Gewicht (kg)} - \text{Alter} \cdot x\% \quad \text{in Watt} \quad (1.4).$$

Der Faktor ε ist geschlechtsspezifisch und beträgt 3 für Männer und 2,5 für Frauen. Die verwendete Prozentzahl ist altersabhängig und beträgt 10% für 30-39-jährige, 20% für 40-49-jährige, 30% für 50-59-jährige, 40% für 60-69-jährige und 50% für alle über 70 Jahre. Die bei der Ergometrie ermittelte Ist-Leistung gibt den prozentualen Anteil an der berechneten Soll-Leistung wieder und ist damit ein Maß für die tatsächliche Leistungsfähigkeit des jeweiligen Patienten. Entscheidend für die Aussagekraft der Leistungsmessung bei der Ergometrie ist dabei eine exakte Vorgabe der Belastung (Rohmert et al., 1983).

In der rehabilitativen Kardiologie sind die Patienten in besonderem Maße durch einen Leistungsverlust gekennzeichnet. Es liegt eine Koronarinsuffizienz vor, das heißt ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoff-Bedarf und -Angebot im Myokard. Infolgedessen besteht hier ein unphysiologischer Leistungsengpaß schon bei geringen Belastungen (Hollmann et al., 1990).

4. Statistische Grundlagen

4.1 Studientyp und Modellbildung

Eine **longitudinale Studie**, bei der Daten wiederholt an den selben Probanden gemessen werden, ist ein wichtiges Untersuchungsinstrument in der Medizin, in der Epidemiologie und in den Sozialwissenschaften (Dunlop, 1994). In einigen Veröffentlichungen findet man sie allerdings auch unter der Bezeichnung „linear growth curve model“ oder „repeated-measures

model“. Allerdings liegt bei den „growth curve models“ der Schwerpunkt auf der Variation innerhalb einer Person durch natürliche Weiterentwicklung oder Alterungsprozesse, wohingegen die „repeated-measures models“ eher annehmen, daß individuelle Effekte über die Beobachtungszeit konstant bleiben und nur die experimentellen Bedingungen während der Studie verändert werden und so überwiegend die experimentellen Effekte zur Variation innerhalb einer Person beitragen (Laird et al., 1982). Zusätzlich existiert noch der Begriff der Zeitreihe. Eine Zeitreihe wäre im Fall dieser Studie die Beobachtung eines einzelnen Patienten über den Zeitraum seiner Rehamaßnahme. Eine longitudinale Studie setzt sich somit aus einer Vielzahl von einzelnen Zeitreihen zusammen. Häufig werden die beiden Begriffe allerdings in der Literatur unkorrekterweise synonym verwendet.

Die longitudinale Studie erlaubt, daß jede Person quasi als seine eigene Kontrolle auftritt und so die Heterogenität zwischen den Beobachtungen reduziert wird. Dieser Studientyp hat zwei wichtige Vorteile: höhere statistische Power (da mit relativ niedriger Fallzahl trotzdem eine hohe Anzahl von Beobachtungen registriert werden kann) und große Robustheit in bezug auf die Modellauswahl (Zeger et al., 1992). Für klinische oder epidemiologische Studien ist das Studiendesign auch deshalb so interessant, weil es die Untersuchung von Veränderungen innerhalb einer Person über die Zeit oder unter verschiedensten Bedingungen ermöglicht. Zusätzlich erlauben Longitudinaldaten eine Trennung der Variabilität innerhalb eines Individuums („within-subject“) und der Variabilität zwischen den Individuen („between-subject“). So kann zum Beispiel auch zwischen Alterseffekten (Veränderung innerhalb eines Individuums über die Zeit) und Kohorteneffekten (Unterschied zwischen den Individuen zu Beginn der Studie) unterschieden werden. Auch die zeitliche Abfolge zwischen Exposition und Zielvariable bleibt klar – ein wichtiges Bradford Hill-Kriterium für Kausalität (Rothman&Greenland, 1998). Mehrfache Beobachtungen der selben Person verursachen im allgemeinen jedoch miteinander korrelierte Outcomes. Nimmt man zum Beispiel zwei zufällige Beobachtungen derselben Person und vergleicht sie mit zwei zufälligen Beobachtungen von zwei verschiedenen Personen, so erhält man die ähnlicheren Werte sicher im ersten Fall. Dadurch entsteht allerdings auch ein Informationsverlust, da eine wiederholte Messung an einer Person sicher weniger neue Information liefert, als eine Messung an einer völlig neuen Person. Im Extremfall, wenn die wiederholten Messungen in einer Person immer exakt dieselben Werte liefern (Korrelation=1), wie das zum Beispiel bei der Größenmessung von Erwachsenen vorstellbar wäre, kommt gar keine neue Information mehr hinzu (Burton et al., 1998). Unter diesem Aspekt erscheint es dann verwunderlich, daß die „repeated measures“ Designs so häufig verwendet werden. Sie haben jedoch den Vorteil, falls der Fokus der Studie auf einer Responseveränderung unter unterschiedlichen Bedingungen oder über die Zeit liegt, daß die Veränderungen innerhalb einer Person extrem informativ sein können, da sie das Rauschen („noise“), das durch die Unterschiede zwischen den Personen entsteht, minimieren (Burton et al., 1998). In vielen Studiendesigns existiert zwischen den gemessenen Daten eine Korrelation. Neben der longitudinalen Studie, bei der Probanden über die Zeit beobachtet werden und mehrere Meßzeitpunkte existieren, gibt es auch klinische Studien, bei denen die Probanden verschiedenen experimentellen Bedingungen ausgesetzt werden (zum Beispiel verschiedene Medikamente nacheinander eingesetzt werden) oder Studien, die mehrere Endpunkte (Outcomes) in einem Individuum messen oder Studien, bei denen Probanden aus einer logischen Einheit (Familie, Wohngemeinschaft, Gemeinde) stammen

(Clusterbildung) (Schlattmann et al., 2002). Im Fall der in dieser Arbeit analysierten Studie handelt es sich um die Responseveränderung der Patienten bezüglich unterschiedlicher meteorologischer Bedingungen, wobei aufgrund der zeitlich nah aufeinanderfolgenden Messungen eine Korrelation zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten anzunehmen ist. Man könnte unter Umständen die Daten zunächst durch sogenannte „summary statistics“ (Frison et al., 1992) analysieren, das heißt, man bildet aus den diversen Meßwerten einer Person einen zusammenfassenden Parameter, wie zum Beispiel den Mittelwert aus allen Meßergebnissen, die Differenz aus zwei Messungen oder einen Steigungsgradienten aus mehreren Messungen. Leider können aber viele wissenschaftliche Fragestellungen nicht mit einer einzelnen „summary statistic“ beantwortet werden, da sie nur Teile der zur Verfügung stehenden Information verwerten (Burton et al., 1998). Ist das Ziel der Untersuchung, die zum Teil korrelierten Outcomes mit anderen Variablen in Verbindung zu bringen und will man die volle Information ausschöpfen, erscheint ein Regressionsmodell sehr attraktiv. Bei traditionellen Regressionsmodellen wird jedoch angenommen, daß alle gemessenen Outcomes unabhängig voneinander sind (Dunlop, 1994). Dies ist im Fall einer longitudinalen Studie jedoch nur für die Outcomes verschiedener Probanden der Fall, nicht aber für die wiederholt gemessenen Outcomes ein und derselben Person. Die Zeitabhängigkeit zwischen wiederholten Messungen ist also ein Störfaktor (Liang et al., 1986). Ignoriert man diesen Störfaktor jedoch, erhält man verzerrte Effektschätzer (Unterschätzung bei positiver Korrelation, Überschätzung bei negativer Korrelation) (Zeger et al., 1992), die zu falschen Schlußfolgerungen verleiten. Aus diesem Grund war die Entwicklung neuartiger Regressionsmodelle notwendig, die der Korrelation zwischen den gemessenen Outcome-Werten gerecht werden konnten (Dunlop, 1994). Dazu kommen einmal „population averaged models“ (auch marginale Modelle genannt) in Frage, zu denen die Generalized estimating equations (GEE) gehören, zum anderen die „subject-specific models“ (auch als „conditional models“ oder „cluster-specific models“ bezeichnet). Zu letzteren gehört die „random coefficient analysis“, die die Random effects models (REM) und die Multilevel models (MLM) beinhaltet. Marginale Modelle modellieren den Erwartungswert der Outcome-Variablen durch eine Funktion der Kovariablen als durchschnittliche Antwort einer Subpopulation, die einen gemeinsamen Wert für diese Kovariable teilt. Im Modell sind keinerlei individuelle Effekte enthalten. Dafür wird für die Korrelation innerhalb eines Clusters (hier eines Patienten) mithilfe einer Kovarianzmatrix adjustiert. Die geschätzten Effekte repräsentieren folglich einen durchschnittlichen Effekt über die ganze untersuchte Studienpopulation. „Subject-specific models“ dagegen modellieren die Wahrscheinlichkeitsverteilung der abhängigen Outcome-Variablen in Abhängigkeit von den Kovariablen und einem Parameter der für das jeweilige Cluster (hier Patient) spezifisch ist. Dieser zusätzliche Term kann zeitgleich mit dem Modell geschätzt werden („fixed effect approach“) oder es kann angenommen werden, daß er einer Zufallsverteilung folgt („random effect approach“). Obwohl beide Modelltypen eine Erweiterung der traditionellen Regression für unabhängige Messungen auf korrelierte Daten darstellen, wird das Problem der Zeitabhängigkeit der Messungen unterschiedlich angegangen. Die Random effects Modelle adjustieren zusätzlich noch für die Heterogenität der Studienpopulation, die durch nicht gemessene Einflüsse (zum Beispiel genetische Prädisposition oder soziale Umwelt) zustande kommen kann. Die Random effects Modelle sind also dann besonders nützlich, wenn Schlußfolgerungen

bezüglich individueller Unterschiede von Interesse sind (Hu et al., 1998). Zur Analyse des Datensatzes dieser Studie wurden beide Modelltypen („population-averaged“ und „subject-specific“) verwendet, um die Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

4.2 Fehlende Werte („missingness patterns“)

Wenn man große Datensätze mit wiederholten Messungen untersucht, bei denen in der Regel immer auch fehlende Werte enthalten sind, ist es wichtig, sich ein Bild über die Art der fehlenden Werte zu machen. Es gibt dabei drei Arten von „missingness patterns“:

1. „Not missing at random (NMAR)“:

Bei NMAR korrelieren die Werte der Einflußgröße mit den fehlenden Werten der Zielvariablen (Outcome) (z.B. wenn bei schlechtem Wetter alle Patienten mit starken Herzproblemen nicht zur Untersuchung erscheinen würden).

2. „Missing at random (MAR)“:

Bei MAR korrelieren die Werte der Einflußgröße zwar auch mit den fehlenden Werten des Outcomes, aber nicht mit dem Schweregrad des Outcomes (z.B. wenn im Winter bei Schneefall kein Patient zum Untersuchungstermin erscheint, da die Straßenlage schlecht ist, aber nicht weil er stärkere Herzprobleme hat als andere).

3. „Missing completely at random (MCAR)“:

Keinen Zusammenhang zwischen den fehlenden Werten des Outcomes und den Werten der Einflußgröße gibt es bei MCAR. Fehlende Werte können in diesem Fall als Zufallsstichprobe aus allen Beobachtungen angesehen werden. Dies ist die angenehmste Form der fehlenden Werte, da die berechneten Schätzer trotzdem valide und unverzerrt sind, auch mit einfachen Analysemethoden berechnet werden können und die Ergebnisse problemlos interpretierbar sind.

Alle „missingness patterns“ außer MCAR können verzerrte Effektschätzer liefern (Louis, 1988). Bei „missing at random“ kann dies noch mit Analysetechniken ausgeglichen werden, die das „missingness pattern“ vernachlässigbar machen und wie sie in allgemeiner „modeling software“ verfügbar sind, bei „not missing at random“ jedoch muß die Analyseverfahren sowohl ein Modell für die beobachteten Daten, als auch ein Modell für die „missingness“-Mechanismen beinhalten, wofür es meist keine einfachen Software-Lösungen gibt.

Ein großer zusätzlicher Vorteil der Random effects Modelle sind die simpleren Voraussetzungen für die Analysen trotz fehlender Werte. Die Generalized estimating equations sind nur valide, wenn die fehlenden Werte „missing completely at random (MCAR)“ sind und nur unter Einschränkungen bei „missing at random (MAR)“ zu verwenden. Die Random effects Modelle dagegen, können auch bei MAR valide Effektschätzer berechnen – ein für die medizinische und epidemiologische Praxis realistischerer Ansatz (Hu et al., 1998).

4.3 Generalized estimating equations (GEE)

Die Generalized estimating equations, die zum ersten Mal 1986 von Zeger und Liang als eine Erweiterung der generalisierten linearen Modelle (GLM) veröffentlicht wurden, basieren auf semiparametrischen Methoden und sind im Gegensatz zu den bis dahin verwendeten GLMs in der Lage, für die oben angesprochene Korrelation zwischen den Outcomes zu adjustieren. Generalisierte lineare Modelle wiederum sind eine Ausweitung traditioneller linearer Regressionsmodelle basierend auf der „least-squares“-Methode, die zum einen dem Mittelwert einer Population erlauben, über eine nichtlineare Linkfunktion von einem linearen Prädiktor abhängig zu sein, zum anderen gestatten, daß die Wahrscheinlichkeitsverteilung des Outcomes ein beliebiges Mitglied der Exponentialfamilie darstellt. Generalisierte lineare Modelle bestehen aus drei wichtigen Komponenten:

1. der unabhängigen Zielgröße y (zufällige Komponente) mit Erwartungswert μ ($E(y)=\mu$),
2. dem linearen Prädiktor $\eta=\beta_0+\beta_1x_1+\beta_2x_2+\beta_3x_3+\dots+\beta_nx_n$ mit β_i als Effektschätzer (Gewichtung des Einflusses von x_i auf das Outcome y) und x_i als Einflußfaktoren (Prädiktoren bzw. Kovariablen) und
3. der sogenannten Linkfunktion g mit $g(\mu)=\eta$ (systematische Komponente), die den Erwartungswert mit dem linearen Prädiktor verknüpft. Je nachdem, welcher Verteilung das Outcome y unterliegt, können verschiedene Linkfunktionen verwendet werden. Ist y zum Beispiel normalverteilt, wird häufig die Identität, also $g(\mu)=\mu$ verwendet, ist y binomial verteilt, ist die logit-Funktion $g(\mu)=\log(\mu/(1-\mu))$ als Linkfunktion gebräuchlich und bei einer Poisson-Verteilung wird oft die Logarithmus-Funktion $g(\mu)=\log(\mu)$ gewählt.

Unter der Annahme, daß die Verteilung des Outcomes aus einer Exponentialfamilie (also binomial, Poisson, normal, gamma oder invers gamma verteilt ist) stammt, lautet seine Varianz $V=\Phi v(\mu)$, wobei Φ einen sogenannten Dispersionsparameter darstellt, der entweder bekannt ist oder noch aus den Daten geschätzt werden muß und v für die der Verteilung entsprechende Varianzfunktion steht. Bei einer Normalverteilung ist $v(\mu)=1$, bei einer Binomialverteilung ist $v(\mu)=\mu(1-\mu)$ und bei einer Poisson-Verteilung ist $v(\mu)=\mu$. Der Dispersionsparameter wird bei der Normalverteilung anhand der Maximum Likelihood Methode aus den Daten geschätzt und entspricht der Varianz in den Daten, bei der Binomialverteilung und der Poisson-Verteilung wird er in SAS standardmäßig auf den Wert 1 gesetzt und festgehalten. Nur im Falle der gerechtfertigten Annahme einer sogenannten Über- oder Unterdispersion in den untersuchten Daten, kann dies verändert werden.

Im GLM kann das Outcome y von Person j zum Zeitpunkt i also folgendermaßen dargestellt werden:

$$y^{ij} = \eta^{ij} + \varepsilon^{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_1^{ij} + \beta_2 x_2^{ij} + \beta_3 x_3^{ij} + \dots + \beta_n x_n^{ij} + \varepsilon^{ij} \quad (1.5)$$

mit i als Parameter für die verschiedenen Messungen in einer Person und j als Parameter für die unterschiedlichen Personen. η ist der lineare Prädiktor für y und ε der zufällige Fehler von Person j zum Zeitpunkt i , der sich bei jeder Regressionsanalyse ergibt. Die Betas stellen dabei die Regressionskoeffizienten zu den Prädiktoren x_1 bis x_n dar mit β_0 als Intercept.

Wie zu erkennen ist, wurde hier noch in keiner Weise für die Korrelation der Meßwerte innerhalb einer Person adjustiert. Die korrelierten Daten werden in den GEE in gleicher Weise modelliert, doch kommt zusätzlich in Gleichung (1.5) ein Term für die Kovarianzstruktur der korrelierten Messungen dazu, so daß man sich die Gleichung der GEE vereinfacht folgendermaßen vorstellen kann:

$$y^{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_1^{ij} + \beta_2 x_2^{ij} + \beta_3 x_3^{ij} + \dots + \beta_n x_n^{ij} + \text{CORR}^{ij} + \varepsilon^{ij} \quad (1.6)$$

Die Korrelation ist Ausdruck der Abhängigkeit der Werte innerhalb der Individuen, das heißt, je höher die Korrelation desto weniger Gewicht haben die wiederholten Werte in der Analyse. Bei einer Korrelation von Null liegt eine Unabhängigkeit der Werte vor, obwohl sie vom gleichen Individuum kommen. Die Struktur der Korrelation, genannt Arbeitskorrelationsmatrix, wird a priori angenommen und soll für alle Individuen gleichermaßen gelten, wobei es unter anderem folgende Formen gibt:

- | | |
|--|--|
| independent: | entspricht GLM, da keine Korrelation angenommen wird |
| exchangeable: | die Korrelation zwischen zwei Meßpunkten ist für alle Meßpunkt-Paare konstant (auch bekannt als compound symmetry) |
| unstructured: | die Korrelation zwischen zwei Meßpunkten ist für alle Meßpunkt-Paare unterschiedlich |
| autoregressive:
(1 st order) | die Korrelation zwischen zwei Meßpunkten nimmt mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen den Meßpunkten ab. |

Die Lösung der Korrelationsmatrix und der Betas wird, wie nachfolgend dargestellt, über einen iterativen Prozeß bestimmt.

Die GEE-Modelle haben also folgende Vorteile gegenüber den GLM:

1. Sie erlauben es, die Korrelation von Outcomes innerhalb eines Probanden mit in die Regressionsformel aufzunehmen und somit unverzerrte Effektschätzer und Standardfehler zu modellieren.
2. Sie berechnen robuste Standardfehler für die Effektschätzer (auch wenn die Arbeitskorrelationsmatrix falsch spezifiziert wurde), vorausgesetzt es ist keine Korrelation zwischen den verschiedenen Probanden vorhanden.

Bei der Wahl der Struktur der Arbeitskorrelationsmatrix sollte man sich für die passendste (a priori-Annahmen, evtl. Datenexploration), aber auch für die einfachste (möglichst wenig Korrelationen, die berechnet werden müssen, zum Beispiel bei der Form „exchangeable“, bei der nur ein Korrelationsparameter, der „intraclass correlation coefficient“ berechnet werden muß) entscheiden. Die GEE-Schätzungen sind erfreulicherweise relativ robust gegenüber der falschen Wahl der Korrelationsstruktur, nur die Effizienz der Schätzung leidet unter einer solchen falschen Wahl. Aus diesem Grund wurde die Korrelationsmatrix von Zeger und Liang (1986) auch als Arbeitskorrelationsmatrix bezeichnet, da sie nur zur Schätzung der Koeffizienten durch das Modell verwendet wird, aber nicht unbedingt wahre Korrelationen widerspiegelt. Man sollte dennoch mit der verwendeten Korrelationsmatrix so nah wie möglich (durch Vorwissen) an der wahren Korrelation bleiben, um die statistische Effizienz

der Regressionsparameterschätzung zu optimieren. Der Verlust an Effizienz durch eine inkorrekte Wahl nimmt aber mit zunehmender Fallzahl in der Studie ab.

Der Algorithmus, der bei der GEE-Prozedur verwendet wird, basiert auf der Maximum Likelihood Estimation. Die iterativen Schritte lauten folgendermaßen:

1. Es wird ein traditionelles einfaches Regressionsmodell gerechnet unter der Annahme, daß alle Beobachtungen unabhängig sind. Dies liefert die initialen Schätzwerte für die Koeffizienten β .
2. Die Residuen (Differenz gemessener Wert des Outcomes und geschätzter Wert des Outcomes aus Regressionsmodell) dieser Regression werden dazu verwendet, eine Korrelationsstruktur nach vorgegebener Struktur (siehe oben) zu berechnen.
3. Die Regression wird wiederholt, diesmal mit Berücksichtigung der Abhängigkeiten zwischen den Beobachtungen anhand der Korrelationsmatrix.
4. Schritte 2 und 3 werden solange wiederholt (Iterationen), bis das Modell konvergiert, das heißt, bis die Koeffizienten β stabil bleiben. Dabei ist das Konvergenz-Kriterium definiert als das Maximum des Absolutwertes des relativen Unterschiedes zwischen den Koeffizienten zweier aufeinanderfolgender Iterationsstufen. Der in SAS verwendete Standardwert liegt bei 0.0001. Zusätzlich existiert aber auch noch eine festgelegte maximale Anzahl an Iterationsschritten, die in SAS standardgemäß auf 50 festgelegt wurde. Trifft eines der beiden Konvergenzkriterien zu, wird die Iteration beendet.

Berechnet werden im iterativen Prozeß der Generalized estimating equations zum einen empirische Varianzschätzer – Schätzer für die Standardabweichung der Regressionskoeffizienten - (auch Sandwich-Schätzer nach Huber bzw. robuste Schätzer genannt), zum anderen modellbasierte Varianzschätzer (auch als naive Schätzer bezeichnet). Die empirischen Schätzer werden beinahe immer bevorzugt, da sie konsistent sind, auch wenn die Korrelationsmatrix falsch strukturiert wurde. Bei den modellbasierten Schätzer muß diese Arbeitskorrelationsmatrix a priori richtig angegeben werden. Zwar führt der robuste Varianzschätzer häufig zu konservativen Schätzergebnissen, doch kann dies in den Analysen eher berücksichtigt werden als die Verzerrung, die modellbasierte Varianzschätzer liefern.

Bei der Verwendung der GEE mit binomialen Outcomes wird häufig die Verwendung von Odds Ratios (Chancenverhältnisse; Weiß, 1999) empfohlen, dies ist aber nur dann notwendig, wenn die Analyse der Korrelation an sich von Interesse ist. Ist die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen nur als Störfaktor anzusehen und für sich selbst genommen nicht von wissenschaftlichem Interesse, wie es in dieser Arbeit der Fall ist, so kann die Assoziation zwischen Einflußgröße und Outcome so modelliert werden, wie bei normalverteilten Outcomes.

Das Standard GEE-Modell geht davon aus, daß die fehlenden Werte „missing completely at random“ (MCAR) sind. Bei „missing at random“ (MAR) müßten Korrekturen angebracht werden, die leider noch nicht in der Standardsoftware von SAS enthalten sind. Daten, die „not missing at random“ (NMAR) sind, dürften streng genommen gar nicht analysiert werden, da ihre Interpretation fragwürdig ist. Folglich muß bei der Modellanpassung und der Interpretation der GEE neben dem Modell für den Erwartungswert und der

Arbeitskorrelationsmatrix auch der zugrunde liegende Missingness-Prozeß berücksichtigt werden.

Das GEE-Modell kombiniert „within subject“ und „between subject“ Effekte und resultiert in einem einzigen Effektschätzer (Regressionskoeffizienten) aus. Es drückt die durchschnittliche Antwort der Zielvariablen auf Prädiktoren für Beobachtungen mit denselben Kovariablen aus (marginal expectation). Die Korrelation wird als Störparameter (Rauschen) in den Analysen modelliert. Die Generalized estimating equations sind zumindest theoretisch das beste statistische Modell, das man bei einer großen Anzahl von Probanden mit relativ wenigen wiederholten Messungen an einer Person wählen kann. Der Effekt der Kovariablen ist im GEE-Modell über alle Gruppen und Individuen gemittelt (population average), das heißt einzelne Gruppen können nicht mehr getrennt berechnet werden. In den GEE ist es nicht möglich, zufällige Effekte zu modellieren, weshalb zur Untersuchung dieses Datensatzes auch die Random effects models (siehe folgender Abschnitt) herangezogen wurden. Mit ihnen kann die natürliche Heterogenität zwischen den Gruppen und Individuen mithilfe der Normalverteilung modelliert werden (subject-specific). Nachteil dieser Modellierungsweise ist jedoch, daß nur modellbasierte Schätzer berechnet werden können, nicht wie im GEE-Modell auch robuste empirische Schätzer. „Random effects“-Methoden haben zusätzlich den Nachteil, bei einer bestehenden starken Heterogenität innerhalb des Probandenkollektivs (zum Beispiel zwei vollkommen unterschiedlich reagierende Kollektivhälften innerhalb des Gesamtkollektivs) verzerrte Effektschätzer zu liefern. Hier bieten die „fixed effect“-Modellierungen (GEE) wiederum Vorteile.

(Zusammengefaßt aus: Burton, 1998; Christmann, 2003; Horton, 1999; Horton, 2001; Johnston, 1993; SAS User's Guide, 2003; Schlattmann, 2002; Twisk, 2003; Ziegler, 1996; Zorn, 2001)

Zur genaueren Erläuterung der GEE-Analyse wird im Anhang unter 1.1 ein Beispiel für einen der verwendeten SAS-Codes des GEE-Modells erläutert.

4.4 Random effects („mixed“) models (REM)

Im Gegensatz zu den GEE, die durch ihre „fixed effect“-Modellierung davon ausgehen, daß bei allen Probanden identische Effekte mit dem gleichen Mittelwert (Abweichungen sind nur Streuung um diesen Mittelwert), geht man bei der „random effects“-Modellierung davon aus, daß die gemessenen Probanden-Effekte alle ihre eigenen Mittelwerte besitzen und diese Mittelwerte wieder Teil einer zufälligen Verteilung sind. Es gibt also für jedes Individuum einen eigenen Effekt (Schlattmann et al., 2002).

Oft kann man die Umstände unter denen Messungen in einer Studie durchgeführt werden, nicht vollständig kontrollieren und so kann es zu Unterschieden zwischen den Probanden kommen in der Anzahl und im Timing der Beobachtungen. Der daraus resultierende Datensatz ist somit unausgewogen (unbalanced) und sollte nicht mit herkömmlichen Methoden analysiert werden. Harville (1977) und Laird und Ware (1982) entwickelten deshalb Random effects models, die eine Modellierung und Analyse von between- und

within-individual Variation erlauben. Ihren Ursprung haben diese Modelle vor allem in den Sozialwissenschaften. Hier wurden insbesondere Unterschiede in den Prüfungsergebnissen mehrerer Schulklassen miteinander verglichen, wobei die Ergebnisse innerhalb einer Klasse miteinander korrelieren (Clusterbildung). Die fundamentale Idee, die hinter diesen Modellen steht, ist, daß die zu berechnenden Effektschätzer (Betas) nicht für alle Individuen die gleichen Werte annehmen, sondern einer Verteilung entstammen. Geschätzt wird somit der Erwartungswert dieser Verteilung (bei Normalverteilung also der Mittelwert) und die Varianz (und Kovarianz), mit der die individuellen Effektschätzer um den Erwartungswert streuen. Geht man zum Beispiel davon aus, daß jedes Individuum bei seiner geschätzten Regressionsgeraden die gleiche Steigung hat, jedoch einen unterschiedlichen Intercept, würden die individuellen Regressionsgeraden alle parallel zueinander verlaufen. Würde man dagegen einen gemeinsamen Intercept annehmen, aber individuelle Steigungen (slopes), so erhielte man ein Geradenbüschel, das sich im Intercept schneidet. Natürlich ist auch eine Kombination aus beiden Beispielfällen denkbar. So muß für jede Kovariable und für den Intercept entschieden werden, ob der zugehörige Effektschätzer als fester Effekt für die ganze Studienpopulation modelliert werden soll oder als zufälliger Effekt (aus einer Verteilung stammend) für jedes Individuum unterschiedlich. Das gemischte lineare Modell ist somit ebenfalls eine Verallgemeinerung des generalisierten linearen Modells und bietet die Möglichkeit, neben dem Erwartungswerten der Daten auch ihre Varianzen und Kovarianzen zu schätzen. Der Bedarf an Kovarianz-Parametern entsteht durch die Korrelationen zwischen den wiederholten Messungen in den jeweiligen Probanden. Normalerweise enthalten die gemischte Modelle sowohl feste Effekte (fixed effects) als auch zufällige Effekte (random effects) – aus diesem Grund auch der Name „gemischte Modelle“ (mixed models) (SAS User's Guide, 2003).

Zur Veranschaulichung dieser Mischung aus „random“ und „fixed effects“ sollen folgende Formeln dienen.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n + \varepsilon \quad (1.7)$$

mit β_i als Effektschätzer, x_i als Kovariablen und ε als zufälliger Fehler („statistisches Rauschen“) ist die Gleichung des klassischen linearen Modells – ein reines „fixed effects“-Modell. Diese wird erweitert durch die Hinzunahme von zufälligen Effekten.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n + \gamma_0 + \gamma_1 z_1 + \gamma_2 z_2 + \gamma_3 z_3 + \dots + \gamma_m z_m + \varepsilon \quad (1.8)$$

mit β_i , x_i („fixed effects“-Kovariablen) und ε wie bisher und zusätzlich den „random effects“-Kovariablen z_i und den dazugehörigen Effektschätzern γ_i .

Die Grundschrte für die Random coefficient analysis kann man sich folgendermaßen vorstellen (Abb. 1.3):

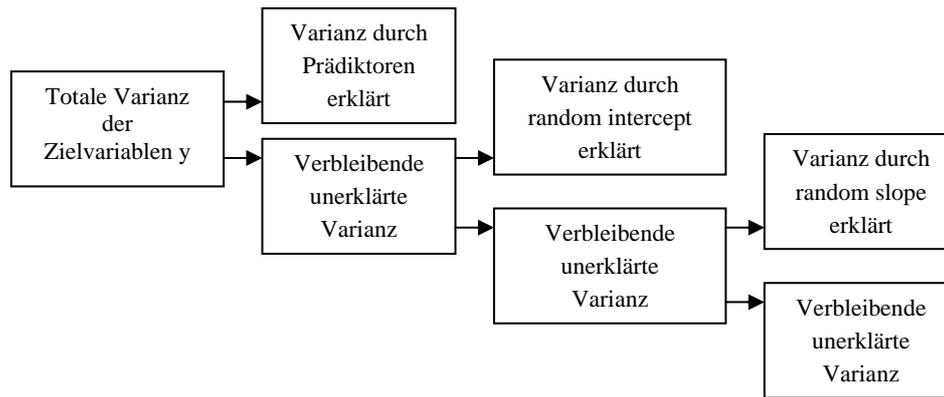


Abb. 1.3: Grundschrirte der Random coefficient analysis (Twisk, 2003).

Mit der SAS-Prozedur „proc mixed“ können allerdings nur kontinuierliche Zielvariablen analysiert werden, weshalb in der vorliegenden Arbeit auch nur die Schätzer für die kontinuierlichen Outcomes (Herzfrequenz und Blutdruck, jeweils Ausgangswerte bzw. Differenzen zwischen submaximaler Belastung und Erholungswert nach 3 Minuten) zusätzlich zum GEE-Modell auch mit dem Random effects Modell berechnet wurden. Eine Standardprozedur für binäre Outcomes liegt in SAS nicht vor – es existiert jedoch ein Makro (proc glimmix) (Schlattmann et al., 2002), welches in dieser Arbeit allerdings nicht angewendet wurde. Die Effektschätzer des Random effects models sind bei normalverteilten Outcomes wie im GEE-Modell zu interpretieren (Schlattmann et al., 2002) und kombinieren „within-subject“- und „between-subject“- Effekte. Ziel der Random effects Analyse in dieser Arbeit war, die Variablen, die im GEE-Modell zur Stratifizierung dienten (Altersgruppe, Geschlecht und Body mass index-Klasse; vgl. Kapitel III.5), als „random effects“ im Modell zu behandeln. Der Einfluß dieser Variablen wäre somit nicht fest, sondern zufällig, das heißt, daß der Effekt dieser Variablen nicht für die ganze Studienpopulation der gleiche ist, sondern daß er von Individuum zu Individuum variiert, zum Beispiel durch unterschiedliche genetische Voraussetzungen oder einen unterschiedlichen Gesundheitszustand in den Individuen. Der errechnete Effektschätzer dieses zufälligen Parameters stellt dann den Erwartungswert (Mittelwert) der Zufallsverteilung dar. Die übrigen Kovariablen (Trend, Uhrzeit, Saison und der jeweils interessierende Wetterparameter, vgl. Kapitel III.5) wurden wie schon im GEE-Modell weiterhin als „fixed effects“ behandelt.

Der Algorithmus, der bei der Random-effects-Prozedur verwendet wird, basiert auf der „restricted/residual maximum likelihood estimation“ (bzw. auf der „iterative generalized least squares method“). Die iterativen Schritte lauten folgendermaßen:

1. Ein klassisches Regressionsmodell wird modelliert. Dabei wird angenommen, daß alle Beobachtungen unabhängig voneinander sind.
2. Aus den Residuen der klassischen Regression werden die Varianz des zufälligen Fehlers, die Varianz des zufälligen Effekts und die Kovarianz berechnet.
3. Die berechnete Kovarianz-Matrix wird in das Modell eingebaut und die Regression wird wiederholt.

- Schritt 2 und 3 werden solange wiederholt, bis sich die Effektschätzer β stabilisieren. Das Konvergenz-Kriterium wurde in SAS standardmäßig auf 10^{-8} festgelegt. Die maximale Anzahl an Iterationsschritten liegt wie beim GEE-Modell bei 50. Trifft eines der beiden Konvergenzkriterien zu, wird die Iteration beendet.

Zur genaueren Erläuterung der REM-Analyse wird im Anhang unter 1.2 ein Beispiel für einen der verwendeten SAS-Codes des REM-Modells erläutert.

4.5 Multilevel models (MLM)

Das Multilevel-Modell basiert auf einer hierarchisch aufgebauten Datenstruktur, wie sie zum Beispiel gegeben ist durch „natürliches Auftreten“, durch das Versuchsdesign (z.B. Clusterrandomisierung oder multizentrische Studien), durch Verlaufskurven oder durch multiple Endpunkte. Die Analysen mit hierarchischen Modellen berücksichtigen die Intraclass-Korrelation von „ähnlichen“ Beobachtungseinheiten und die Korrelationen der Endpunkte und erlauben die simultane Schätzung von Effekten auf unterschiedlichen Beobachtungsebenen (Reitmeir, 2001). Im Prinzip gibt es zwei Arten von Multilevel-Modellen, die sogenannten „school effect models“ und die „individual growth models“. Diese Modelle unterscheiden sich in ihrer Struktur nur dadurch, daß es sich bei den „school effect models“ um Daten über Individuen handelt, die in einer natürlich auftretenden Hierarchie eingebettet sind, zum Beispiel Schüler in einer Klasse. Bei den „individual growth models“ handelt es sich dagegen um longitudinale Daten, die an Personen über einen gewissen Zeitraum hinweg erhoben wurden. Die Vorgehensweise ist in beiden Modelltypen die selbe, wobei der erste Typ gedanklich weniger Schwierigkeiten bereitet, da die Hierarchie aus der Umwelt vertraut ist. Man kann diese Denkweise aber leicht auf den zweiten Typ übertragen. Für jede vorhandene Hierarchie-Stufe (Level) stellt man eine eigene Gleichung mit den dazugehörigen Kovariablen auf, die man anschließend ineinander substituiert, um sie dann als Modell in den Programmier-Code von SAS zu übertragen. Level 1 wären im „school effect model“ die Schüler, Level 2 wären die Schulen. Dementsprechend stellt Level 1 im „individual growth model“ die verschiedenen Meßzeitpunkte innerhalb eines Patienten dar und Level 2 die unterschiedlichen Studienteilnehmer. Level 1 steht also für die „within“-Effekte und Level 2 für die „between“-Effekte. Nun werden die beteiligten Kovariablen (vgl. Kapitel III) auf die beiden Level aufgeteilt. Sie werden jeweils dem Level zugeschrieben, auf dem sie Einfluß haben.

Level 1 (Meßzeitpunkte): Trend (T), Uhrzeit (U), untersuchter Wetterparameter (W)

Level 2 (Patienten): Saison Rehabeginn (S), Alter (A), BMI (B), Geschlecht (G)

Die aufgestellten Gleichungen (1.9) bis (1.11) lauten wie folgt, dabei steht i für den Meßzeitpunkt und j für den jeweiligen Patienten:

$$\text{Level 1: } y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}T_{ij} + \beta_{2j}U_{ij} + \beta_{3j}W_{ij} + r_{ij} \quad (1.9)$$

$$\text{Level 2: } \beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}S_j + \gamma_{02}A_j + \gamma_{03}B_j + \gamma_{04}G_j + u_{0j} \quad (1.10)$$

für einen „random intercept“ in Level 1 bzw.

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11}S_j + \gamma_{12}A_j + \gamma_{13}B_j + \gamma_{14}G_j + u_{1j} \quad (1.11)$$

für eine weitere „random effect“-Kovariablen (hier Trend) aus Level 1

Einsetzen von Level 2 in Level 1 liefert Gleichungen (1.12) und (1.13):

$$y_{ij} = (\gamma_{00} + \gamma_{01}S_j + \gamma_{02}A_j + \gamma_{03}B_j + \gamma_{04}G_j + u_{0j}) + \beta_{1j}T_{ij} + \beta_{2j}U_{ij} + \beta_{3j}W_{ij} + r_{ij} \quad (1.12)$$

für einen random intercept in Level 1 bzw.

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01}S_j + \gamma_{02}A_j + \gamma_{03}B_j + \gamma_{04}G_j + u_{0j} + (\gamma_{10} + \gamma_{11}S_j + \gamma_{12}A_j + \gamma_{13}B_j + \gamma_{14}G_j + u_{1j})T_{ij} + \beta_{2j}U_{ij} + \beta_{3j}W_{ij} + r_{ij} \quad (1.13)$$

für einen „random intercept“ und einen weiteren „random effect“ („random slope“, hier mit der Kovariablen Trend) aus Level 1.

Durch das Einsetzen von Level 2 in Level 1 wird erreicht, daß in Gleichung (1.12) bzw. (1.13) der zunächst fixe Intercept β_{0j} (bzw. der fixe Intercept β_{0j} und der fixe Effektschätzer für die Kovariable Trend β_{1j}) abhängig von den Personenvariablen (S, A, B, G) des zweiten Levels gemacht wird. Die „fixed effects“ wandeln sich somit in „random effects“ um.

Ausmultiplizieren und ordnen der Gleichungen (1.12) und (1.13) ergibt das nach SAS übertragbare Analysemodell mit „fixed effects“ für die Haupteffekte S, A, B, G, U, W und T (T nur im Fall (1.12) „fixed“, sonst „random“) und „fixed effects“ für die (nur im Fall (1.13)) entstandenen Wechselwirkungen von T mit S, A, B und G und den „random effects“ r_{ij} und u_{0j} (im Fall (1.12)) bzw. r_{ij}, u_{0j} und u_{1j} (im Fall (1.13)). r_{ij} entspricht dabei dem statistischen Rauschen, also dem Fehlerterm in der klassischen Regression. Er hängt von der Person und dem Meßzeitpunkt ab und wird als normalverteilt mit $N(0, \sigma^2)$ angenommen. u_{0j} ist der zusätzliche Term, der durch die Annahme eines random Intercepts entsteht und hängt vom jeweiligen Probanden ab. Auch hier wird eine Normalverteilung angenommen mit $N(0, \tau_{00})$. Ist noch eine weitere Kovariable als „random effect“ im Modell (Gleichung (1.13)), wie hier der Trend, existiert zusätzlich der Term u_{1j} , der ebenfalls vom Proband abhängt und als normalverteilt mit $N(0, \tau_{11})$ angenommen wird. Die zugehörige Varianz-Kovarianz Blockmatrix (jeder Block entspricht einem Probanden) entspricht dann im Fall der Gleichung (1.12) der Struktur der „compound symmetry“ („exchangeable“) mit $\tau_{00} + \sigma^2$ in der Diagonalen und τ_{00} auf den restlichen Feldern. Im Fall (1.13) mit zwei „random effects“ im Modell muß auch noch die 2x2-Varianz-Kovarianz-Matrix für die „random effects“ berechnet werden (in der Literatur üblicherweise mit „G“ bezeichnet), welche die Varianzen τ_{00} und τ_{11} auf der Diagonalen hat und die Kovarianzen $\tau_{01} = \tau_{10}$ der beiden „random effects“ auf den anderen Feldern (Singer, 1998). Die Kovarianz-Komponenten stehen für die Korrelation zwischen den beiden „random effects“.

Wie man an der sehr strukturierten Vorgehensweise des Multilevel-Modells erkennen kann, ist es nur möglich, die Kovariablen aus Level 1 als „random effects“ im Modell zu integrieren, nicht aber Kovariablen aus Level 2. Dies wäre nur möglich, wenn noch ein weiteres Level 3 existieren würde. So ist es also im Fall dieser Studie nicht möglich, die Saison, das Alter, das Geschlecht oder den Body mass index als „random effects“ in das Modell zu bringen. Interessiert man sich dennoch für den Einfluß dieser Kovariablen als „random effects“, muß das „Random effects model“ aus dem vorhergehenden Abschnitt I.4.2 verwendet werden. Dieses zählt durch seine Form somit nicht zu den Multilevel-Modellen. Der Algorithmus, der bei der Multilevel-Prozedur verwendet wird, basiert ebenfalls auf der „restricted/residual maximum likelihood estimation“ und ist identisch zum Random-effects-Algorithmus aus Kapitel I.4.3.

Im klassischen Multilevel Modell für wiederholte Messungen, das bisher erläutert wurde, geht man meist davon aus, daß die Residuen auf dem within-Level (Level 1) unkorreliert sind. In einigen Fällen, besonders, wenn die Meßzeitpunkte extrem nahe beieinander liegen, ist diese Annahme unter Umständen nicht ausreichend und es kann zusätzlich eine Korrelationsstruktur mit ins Modell aufgenommen werden (Goldstein et al., 1994), um so das klassische Modell zu erweitern. Probleme bei diesem Ansatz sind zum einen eine mögliche Überadjustierung des Modells an die Daten (Schlattmann et al., 2002) und zum anderen numerische Konvergenzprobleme bei Datensätzen mittleren Umfangs (Goldstein et al., 1994). Da bereits in den vorangegangenen Modellen (GEE, REM) mit der „working correlation matrix“ adjustiert wurde, wurde im Fall der Multilevel-Modelle darauf verzichtet und nur der klassische Ansatz durchgeführt. Die Gefahr der Überadjustierung und der zu erwartenden numerischen Konvergenzprobleme bei diesem relativ umfangreichen Datensatz wurde dadurch umgangen.

Zur genaueren Erläuterung der MLM-Analyse wird im Anhang unter 1.3 ein Beispiel für einen der verwendeten SAS-Codes des MLM-Modells erläutert.

4.6 Zusammenfassung

In den letzten Abschnitten wurde deutlich, daß verschiedene Herangehensweisen an das Problem der wiederholten Messungen existieren. Im GEE-Modell wird explizit eine Korrelationsstruktur spezifiziert, wohingegen in den Random effect- und Multilevel-Modellen die klassische Regression überwiegend mit „random effects“ erweitert wird, um für longitudinale Daten sinnvoll einsetzbar zu sein (Burton et al., 1998). Da davon ausgegangen werden kann, daß keines dieser Modelle die „Musterlösung“ bzw. den „Goldstandard“ für die Analyse der vorliegenden Daten darstellt und um die Konsistenz der Ergebnisse über diese schwerwiegenden Modellunterschiede hinweg zu prüfen, wurden die drei unterschiedlichen Modellansätze in dieser Arbeit miteinander verglichen. Die Ergebnisse werden in Kapitel IV ausführlich dargestellt.

II. Zielsetzungen und Hypothesen der Arbeit

Zum Thema dieser Arbeit liegen bisher nur wenige, wissenschaftlich qualifizierte und fundierte Untersuchungen vor, die Zusammenhänge zwischen Wetter und Puls bzw. Blutdruck, Wetter und Herzinfarktauslösung und im speziellen Wetterfühligkeit nach Herzinfarkt oder Bypass-Operationen aufzeigen. Dagegen gibt es aufgrund der persönlichen Betroffenheit breiter Bevölkerungsschichten und des damit verbundenen allgemeinen Interesses an diesem Themenbereich eine Reihe von populärwissenschaftlichen Abhandlungen und Medienberichten, die allerdings den Anforderungen an Reliabilität und Validität in keinsten Weise genügen.

Aufgrund dieser Ausgangsvoraussetzungen ergibt sich die generelle Zielsetzung, Ursachen- und Wirkungszusammenhänge anhand objektiverer Faktoren systematisch auf wissenschaftlicher Basis zu untersuchen. Insbesondere soll in der vorliegenden Arbeit auf der Grundlage von reliablen und reproduzierbaren Untersuchungsergebnissen geprüft werden, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen Schwankungen einzelner Wetterparameter, wie Luftdruck, Wasserdampfdruck, Lufttemperatur, Äquivalenttemperatur und relative Feuchte, und den Veränderungen der Leistungsfähigkeit bei einem durch verschiedene Herzkrankheiten (u.a. Herzinfarkt, ACVB, KHK und PTCA) vorgeschädigten Patientenkollektiv einer Rehabilitationsklinik besteht. Dabei werden der Arbeit objektiv meßbare Größen wie Puls, Blutdruck und Ereignisse wie ST-Streckensenkung, Angina pectoris-Anfälle und ventrikuläre Extrasystolen während wiederholten Ergometrien zugrunde gelegt. Ziel war es auch, geeignete statistische Modelle zu finden, mit denen sich Studien mit wiederholten Messungen effektiv und valide auswerten lassen. Der Vergleich dreier unterschiedlicher statistischer Auswertungsansätze dient dem Zweck, diese eventuell vorhandene Korrelation zwischen den Messzeitpunkten eines Individuums von verschiedenen Ansatzpunkten aus zu untersuchen und zu validieren.

Die Schwierigkeiten, einen solchen Zusammenhang aufzuzeigen, liegen offensichtlich in der Vielzahl der leistungsbestimmenden Faktoren (vgl. Kapitel I.3.2), die zusammen als Akkordwirkung für die Leistungsfähigkeit des menschlichen Organismus verantwortlich sind. Trotz dieser vielfältigen Einflüsse soll in dieser Arbeit gezeigt werden, daß die Leistungsfähigkeit eines Menschen mit Vorerkrankung des Herzens zumindest zu einem Teil von den meteorologischen Gegebenheiten seiner Umwelt beeinflusst wird und eventuell die Leistung sogar als Funktion gewisser Wetterparameter gesehen werden kann. Da Wetter und Mensch zwei äußerst komplizierte und komplexe Systeme sind, liegt gerade in der objektiven Beurteilung anhand physikalisch eindeutig reproduzierbarer Parameter die Schwierigkeit, aber auch die Herausforderung dieser Arbeit.

Insbesondere wurden folgende **Hypothesen** untersucht:

1. Die Wetterparameter haben bei den untersuchten Rehapatienten einen Einfluß auf körperliche Leistungsfähigkeit und elektrophysiologische Abläufe im Herzen.
2. Die Lufttemperatur hat den stärksten Einfluß.

3. Die Effekte treten nicht sofort, sondern zeitlich verzögert auf.
4. Das untersuchte Kollektiv ist aufgrund seiner Morbidität und Altersstruktur sensibler bezüglich der Wettereinflüsse als die Normalbevölkerung.
5. Frauen zeigen stärkere Reaktionen auf die Wetterparameter.
6. Ältere Patienten reagieren sensibler auf Wetterreize als jüngere.
7. Patienten mit höherem Body mass index weisen stärkere Wetterreaktionen auf.

III. Methodik

1. Studientyp

Zur Untersuchung der Einflüsse von Wetterparametern auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Elektrophysiologie des Herzens wurde bei Patienten einer Herzrehabilitation eine longitudinale Studie (oder Panel-Studie) mit wiederholten Messungen („repeated-measures model“, vgl. Kapitel I.4.1) durchgeführt. Der Kernpunkt dieses Studientyps ist die Abfolge von Messungen für jeden Patienten (Zeitreihe), wobei jeder Patient somit als seine eigene Kontrolle fungiert (vgl. Kapitel I.4.1). Dabei wird automatisch für die intra-individuellen Abweichungen von Messung zu Messung korrigiert.

2. Patientenkollektiv

Es wurden Daten von insgesamt 872 Patienten verwendet, die zwischen Januar 1994 und Januar 1995 in der Curschmann-Klinik in Timmendorfer Strand aufgrund einer erworbenen oder angeborenen Herzerkrankung (evtl. mit Folgeerkrankungen und Komplikationen) eine Rehabilitationsmaßnahme absolvierten. Die Rehamaßnahme dauerte zwischen vier und sechs Wochen. Während ihres Aufenthaltes absolvierten die Patienten mehrfach eine Fahrradergometrie, die Aufschluß über den Zustand ihrer Ausdauerleistungsfähigkeit und ihrer Herzfunktion geben sollte. Spezifische Patienteninformationen konnten der jeweiligen Patientenakte entnommen werden (Tab. 3.1).

Patienteninformationen aus den Patientenakten:
Rehabeginn
Alter
Geschlecht
Größe
Gewicht
Herzerkrankung (u.a. Herzinfarkt, ACVB, KHK, PTCA; siehe Tab. 4.1)
Komorbidität
Medikamenteneinnahme
Ergebnisse der durchgeführten Ergometrien (inklusive Uhrzeit)

Tab. 3.1: Patienteninformationen aus den Patientenakten.

Die Einschlußkriterien für die Studie waren zum einen das Vorhandensein von mindestens zwei vollständig durchgeführten Ergometrien und mindestens das Erreichen der 75-Watt-Stufe während der Leistungsprüfung. Von den 1241 zur Verfügung gestellten Patientenakten fanden deshalb 872 Patienten (mit insgesamt 2349 Beobachtungen) Eingang in die Analysen. Pro Patient standen zwei bis fünf Ergometrien zur Verfügung. Diese unterschiedliche Beobachtungsanzahl bei den Patienten ist damit zu begründen, daß nicht für jeden

Rehapatienten eine Verpflichtung zur Ergometrie bestand und man somit auf die freiwillige Teilnahme der Patienten an der wöchentlichen Leistungsmessung angewiesen war. Darüber hinaus wurden nur Ergometrien von Patienten in die Analyse aufgenommen, deren Medikation über den Beobachtungszeitraum konstant blieb. Wurde die Medikation bei einem Patienten probeweise umgestellt, wurde die absolvierte Ergometrie nicht analysiert, da die untersuchten Leistungsparameter zu stark durch den Medikationswechsel beeinflusst sein könnten. Bei einem rückgängig gemachten Medikationswechsels, wurde eine entsprechende Auswaschzeit des Medikaments berücksichtigt und erst die darauffolgenden Ergometrien des Patienten konnten wieder in die Studie mit aufgenommen werden (Maetzel, 2003).

Für die Anwendung der statistischen Modelle ist es, wie in Kapitel I.4.2 bereits erläutert, wichtig, herauszufinden, ob die fehlenden Beobachtungen „missing completely at random“, „missing at random“ oder not missing at random“ sind. Basierend auf der Veröffentlichung von Joop J. Hox (1999) wurde ein in SPSS implementiertes Modul („Missing Values Analysis (MVA)“) zur Analyse des „missingness patterns“ angewendet. In den Analysemodellen wurde zusätzlich für fehlende Ergometrie-Meßtermine korrigiert (vgl. Anhang, 1.1 – 1.3).

3. Messung der Leistungsparameter während der Ergometrie

Die Ausdauerleistungsfähigkeit der Patienten wurde anhand von Untersuchungen auf dem Fahrradergometer (standardisierter Test) ermittelt - ursprünglich um die Wirksamkeit der Rehabilitationsmaßnahme bzw. den Ausdauerleistungszustand der Patienten zu überprüfen. Das zugehörige Belastungs-EKG wurde mit dem 6-fach-Schreiber EK-36 der Firma Hellige (Freiburg) aufgezeichnet. Die Belastung wurde dabei stufenweise erhöht (Abb. 3.1) bis zur maximal möglichen Wattstufe, die von Patient zu Patient variierte.

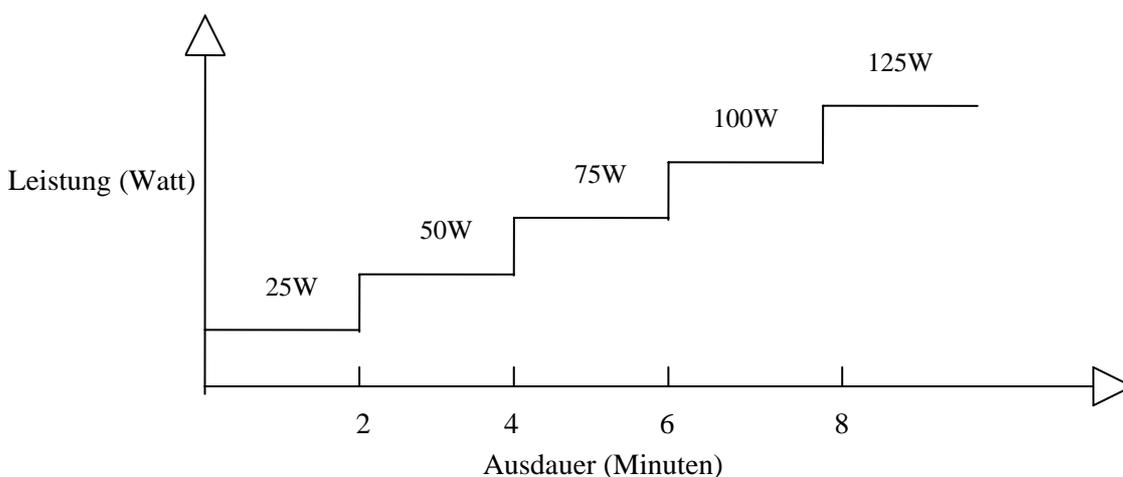


Abb. 3.1: Belastungsschema der Fahrradergometrien.

Meist wurde jedoch bei 75 oder 100 Watt abgebrochen, in Ausnahmefällen wurden 175 Watt erreicht. Jede Stufe mußte zwei Minuten lang bewältigt werden. Zwischen den Stufen lag keine Pause. Bei Abbruch der Ergometrie kam es manchmal vor, daß die letzte Watt-Stufe nur

noch eine Minute bewältigt wurde. Der Abbruch erfolgte gemäß den Abbruchkriterien (Tab. 3.2) für Ergometrien (Löllgen., 1983; Hüllemann, 1983, Stauzenberg et al., 1990) bzw. nach der subjektiven Ausbelastung der Patienten.

Abbruchkriterien für Fahrradergometrien:
Erreichen einer Herzfrequenz von 200 Schlägen pro Minute minus Lebensalter
Neu auftretende subjektive Beschwerden (wie z. B. Angina pectoris)
Herzrhythmusstörungen und Extrasystolen
Sonstige EKG-Veränderungen (wie z.B. ST-Streckensenkung)
Systolischer Blutdruck über 220mmHg
Abfall oder fehlender Anstieg des systolischen Blutdrucks
Abfall oder fehlender Anstieg der Herzfrequenz

Tab. 3.2: Abbruchkriterien für Fahrradergometrien.

Nach Belastungsende schloß sich eine fünfminütige Erholungsphase an. In der Ausgangslage und am Ende jeder Belastungsstufe sowie in jeder der fünf Minuten Erholungszeit wurden Puls und Blutdruck (systolisch und diastolisch) gemessen. Zusätzlich wurde vermerkt, ob während des EKGs eine Zunahme der ST-Streckensenkung (gemessen in den Ableitungen V2, V4 und V5) über 100 μ V (entspricht 1mm) mit horizontalem Verlauf im Vergleich zum Ruhe-EKG zu sehen war, ob Angina pectoris aufgetreten war und ob es während der Ergometrie bzw. in der Erholungsphase Extrasystolen (in allen sechs Ableitungen gemessen) zu verzeichnen gab. Ausgewertet wurden in dieser Studie einerseits die kontinuierlichen Meßwerte Puls und Blutdruck in der Ausgangslage (also vor der Belastung), die Differenz zwischen Puls bzw. Blutdruck zum Zeitpunkt submaximaler Belastung (entspricht höchster erreichter Watt-Stufe des Patienten) und zum Zeitpunkt der dritten Erholungsminute und andererseits unerwünschte Ereignisse wie belastungsinduzierte Angina pectoris und zusätzliche ST-Streckensenkung während der Ergometrie bzw. Extrasystolen (einzeln, doppelte oder mehrfache („runs“)) während der Ergometrie und nach der Ergometrie (in der Erholungsphase) in dichotomisierter Form („ja/nein“).

Die „Vorstart“-Werte für Herzfrequenz und Blutdruck, die direkt vor Belastungsbeginn erhoben wurden, werden in dieser Arbeit häufig als Ruhewerte bezeichnet.

Die Untersuchungen zu Rehabeginn und -ende fanden in standardisierten, thermisch ausgeglichenen Räumen statt und dauerten ca. 30 Minuten.

4. Zuordnung der Wetterparameter

Vom Deutschen Wetterdienst wurden für jeden Tag im Zeitraum vom 01.01.1994 bis 31.01.1995 die Tagesmittelwerte für Lufttemperatur, Luftdruck (in Stationshöhe), Wasserdampfdruck und relative Feuchte von den nächstgelegenen Stationen angefordert, um die verschiedenen Wettersituationen in Timmendorfer Strand optimal charakterisieren zu können. Die Daten für den Luftdruck stammten von der Meßstation in Lübeck-Blankensee,

die restlichen Wetterparameter wurden durch die Meßstation in Travemünde gewonnen. Aus Luftdruck und Wasserdampfdruck wurde mithilfe der Formel (1.1) die Äquivalenttemperatur berechnet. Sie stellt ein Kombinationsmaß für das biosynoptisch wichtige „Temperatur-Feuchte-Milieu“ dar und wurde verwendet, um den Einfluß eines einzigen Parameters für die beiden ansonsten getrennt untersuchten Einflußgrößen Lufttemperatur und Wasserdampfdruck im Analysemodell untersuchen zu können.

Jedem „Ergometrie-Tag“ der Patienten wurden dann sowohl die jeweils aktuellen Tagesmittelwerte („lag0“) als auch die Tagesmittelwerte der vergangenen drei Tage („lag1“, „lag2“, „lag3“) und der Durchschnittswert dieser 4 Tage („4-day-average“, gebildet aus „lag0“ bis „lag 3“) von jedem untersuchten Wetterparameter zugeordnet, um sowohl die sofortigen Effekte des Wetters (Wetter des aktuellen Tages, an dem die Ergometrie stattfand) als auch die zeitlich verzögerten (Wetter der vergangenen drei Tage) und die kumulativen Einflüsse (Durchschnittswetter des aktuellen Tages und der vergangenen drei Tage) analysieren zu können.

5. Statistische Methoden

Die statistische Vorgehensweise erfolgte in Absprache mit Mitarbeitern des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München und Mitarbeitern des Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit GmbH (GSF), Institut für Epidemiologie, in Neuherberg. Die vorliegenden Ergebnisse wurden mit Hilfe der Software SAS (Version 8.2; SAS Institute Inc.), S-Plus (Version 6.0; Math Soft Inc.), SPSS (Version 11.5; SPSS Inc.) und Sigma Plot (Version 6.0; SPSS Inc.) erstellt.

Drei verschiedene **statistische Modelle** aus den beiden Kategorien „population-averaged analysis“ und „subject-specific analysis“ (vgl. Kapitel I.4.3 bis I.4.5) wurden verwendet und miteinander verglichen:

- Generalized estimating equations (GEE) (vgl. Kapitel I.4.3)
- Random effects („mixed“) models (REM) (vgl. Kapitel I.4.4)
- Multilevel models (MLM) (vgl. Kapitel I.4.5)

Dabei wurden für das GEE-Modell die Struktur der Arbeitskorrelationsmatrix „exchangeable“ gewählt und in Sensitivitätsanalysen mit den Strukturen „autoregressive“, „unstructured“ und „independent“ verglichen. Das REM-Modell beschränkt sich auf einen Vergleich von „exchangeable“ und „autoregressive“.

Als **Confounder** gingen in die Analysen folgende Merkmale ein:

- Individuelle Leistungssteigerung durch die Rehamaßnahme (**Trend**)

Dies wurde in diesem Fall anhand einer sogenannten Trendvariable durchgeführt, welche die Tage, die seit Rehabeginn vergangen sind, zählt und so jedem neuen „Ergometrie-Tag“ eine höhere Zahl zuordnet. Bei einer vierwöchigen Rehamaßnahme mit regelmäßigen (im Abstand von einer Woche) durchgeführten Ergometrie-Leistungsprüfungen, könnte die individuelle Trendvariable also 1, 8, 15, 22 und 29 lauten.

Um das Modell optimal mithilfe des individuellen Trends zu adjustieren, wurde eine Confounderselektion durchgeführt. Dabei wurde die Trendvariable linear, quadratisch oder kubisch ins Modell gesteckt und die Devianz der jeweiligen Modelle miteinander verglichen. Es wurde das Modell mit der geringsten Devianz gewählt. Dabei zeigte sich fast durchgängig ein Überwiegen der linearen Variante. Nur im GEE-Modell für den diastolischen Blutdruck war die Devianz für einen kubischen Trend am kleinsten.

▪ **Uhrzeit der Ergometrie**

Die Startzeiten der Ergometrien wurden in vier Klassen eingeteilt entsprechend obiger Verlaufsangabe: 6.00-8.59 Uhr, 9.00-11.59 Uhr, 12.00-13.59 Uhr und 14.00-15.59 Uhr. Früher oder später fanden keine Ergometrien statt.

▪ **Saison des Rehabeginns**

Dies wurde durch eine Variable, die für den jeweiligen Monat des Rehabeginns steht, im statistischen Modell durchgeführt.

Als **Effektmodifikatoren** gingen in die Analysen folgende Merkmale der Patienten ein:

▪ **Alter**

Die Einteilung der Patienten nach ihrem Alter wurde in drei Klassen vorgenommen: unter 45 Jahre, 45 bis 60 Jahre und über 60 Jahre.

▪ **Geschlecht**

▪ **Body mass index** (berechnet aus Gewicht (kg)/(Größe (m))² der Patienten)

In Anlehnung an die international anerkannten Einteilung des Body mass index (<http://www.pharmacie.de/texte/bodymassindex.htm>, 12.09.03), wurden auch hier drei Klassen gewählt: unter 25kg/m² (Normalgewicht), 25 bis 30kg/m² (Grad I: Übergewicht) und über 30kg/m² (Grad II bzw. III: Adipositas bzw. schwere Adipositas). Auf eine genauere Unterteilung von Grad II und Grad III wurde aufgrund von zu kleinen Fallzahlen verzichtet.

Diese Parameter wurden als mögliche Effektmodifikatoren durch Stratifizierung (schichtweise Analyse), durch Wechselwirkungsterme (Interaktionsterme mit dem jeweils untersuchten Wetterparameter, die zu multiplikativen Effekten führen) und durch Einbeziehung als „random effects“ (zufällige Effekte) in die verschiedenen statistischen Modelle aufgenommen.

Zur Diskussion der medizinischen Grundlagen und der Sinnhaftigkeit dieser Einteilungen für Confounder und Effektmodifikatoren wird auf Kapitel V.4 verwiesen.

Zur **Deskription der Daten** wurden übliche Lage- (Mittelwert, Median, Quartile, Minimum, Maximum, relative Häufigkeit) und Streuungsmaße (Standardabweichung, Varianz) verwendet. Bei der quantitativen Analyse der Daten wurden außer den oben erwähnten drei statistischen Modellen auch Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman und Varianzkoeffizienten (das Verhältnis von Standardabweichung zum Mittelwert und somit patientenbezogenes Maß für die Größe der Streuung innerhalb der gemessenen Werte; Weiß, 1999) berechnet, F-Tests auf Varianzgleichheit, Student-t-Tests, U-Tests (Mann-Whitney-

Wilcoxon), Kruskal-Wallis-Tests und Chi-Quadrat-Tests durchgeführt (SAS User's Guide, 2003; SPSS Base 10.0 Benutzerhandbuch).

Bei den in Kapitel I.4 ausführlich beschriebenen drei Modellrechnungen GEE, REM und MLM ging neben den Confoundern und Effektmodifikatoren jeweils ein meteorologischer Parameter (mit lag0, lag1, lag2, lag3 oder 4-day-average) mit ein. Aufgrund der Korrelationen (siehe Tab. 4.4), die zum Teil zwischen den meteorologischen Parametern vorlagen, erschien eine gleichzeitige Analyse mehrerer Wetterparameter in einem Modell nicht sinnvoll. Die Äquivalenttemperatur hingegen stellt aufgrund ihrer Berechnung (Formel (1.1)) sowieso ein Kombinationsmaß für Lufttemperatur und Wasserdampfdruck dar.

Mit dem verwendeten „Random effects model“ (REM) konnten ausschließlich kontinuierliche Outcomes analysiert werden. Damit wurde versucht, die mit dem GEE-Modell errechneten Effektschätzer mit Hilfe einer anderen Modellierungsweise zu bestätigen bzw. neue Erkenntnisse bezüglich der kontinuierlichen Outcomes zu gewinnen. Es wurde jeweils ein „random effect“ (Geschlecht, Alter oder BMI) mit ins Modell genommen. Wie bereits im „Random effects model“ konnten auch im Multilevel-Modell nur die kontinuierlichen Outcomes erneut als Sensitivitätsanalyse untersucht werden. Zunächst wurde nur der „intercept“ in der Modellgleichung als „random effect“ behandelt, die Trend-Variable, die stellvertretend für den zeitlichen Verlauf der Rehamassnahme steht, wurde für alle Patienten als „fixed effect“ geschätzt. Zusätzlich zum „intercept“ wurde in einer weiteren Analyse dann auch die Trend-Variable als „random effect“ in die Modellgleichung aufgenommen. Da nun zwei zufällige Effekte im Modell stehen, muß die Korrelation zwischen „intercept“ und „slope“ (hier der Effektschätzer der Trend-Variablen) in einer sogenannten Varianz-Kovarianz-Matrix (G-Matrix) mit eingerechnet werden. Als Struktur für diese G-Matrix wurde „unstructured“ gewählt.

Die **Effektschätzer** wurden in allen Modellen basierend auf einem Anstieg der meteorologischen Parameter um einen Interquartilsabstand (bzw. Interquartilsrange: Abstand des 25. und des 75. Perzentils; Weiß, 1999) berechnet, um die geschätzten Effekte miteinander in Größe und Richtung vergleichbar zu machen (Normierung). Die Effektschätzer werden zusammen mit einem 95%-Konfidenzintervall in Kapitel IV angegeben.

Für die kontinuierlichen Outcomes bedeutet ein Anstieg des betreffenden Wetterparameters um seinen Interquartilsabstand (siehe Tab. 4.3) somit einen Anstieg oder Abfall des Outcomes (in seiner jeweiligen Einheit gemessen) in der Größenordnung des angegebenen Effektschätzers. Interessiert man sich für den Abfall des betreffenden Wetterparameters, muß für den Effektschätzer des Outcomes einfach das Vorzeichen vertauscht werden.

Für die binären Outcomes in den Modellrechnungen wurde als Effektschätzer das Odds Ratio (OR) e^{β} verwendet, das einen Schätzwert für das relative Risiko des Auftretens des jeweiligen unerwünschten Ereignisses angibt. Bei einem Anstieg des entsprechenden meteorologischen Parameters um seinen Interquartilsabstand fällt oder steigt also das Risiko des jeweiligen unerwünschten Ereignissen um das in entsprechenden Ergebnistabellen angegebene i-fache. Interessiert man sich dagegen wieder für den Abfall des Wetterparameters, muß der Kehrwert des angegebenen Schätzers verwendet werden. Die signifikanten Schätzer werden jeweils mit ihrem 95%-Konfidenzintervall aufgelistet.

Weiterhin werden folgende Abkürzungen bei der Darstellung der Ergebnisse verwendet:

Einflußgrößen:

Luftdruck (p), Lufttemperatur (T), Wasserdampfdruck (e), relative Feuchte (f), Äquivalenttemperatur (ET) – jeweils mit dem Tagesmittelwert des aktuellen Tages (lag0), von ein bis drei Tagen zuvor (lag1 bis lag3) und vom durchschnittlichen Tagesmittelwert über diese (lag0 bis lag3) vier Tage (lagave);

Outcomes (kontinuierlich):

Herzfrequenz vor der Ergometrie (Ruhe Hf), Blutdruck systolisch und diastolisch vor der Ergometrie (Ruhe RRs bzw. Ruhe RRd), Differenzen zwischen dem submaximalen Wert und des Wertes der dritten Erholungsminute von Herzfrequenz und systolischem bzw. diastolischem Blutdruck (Diff. smax-E3 Hf, Diff. smax-E3 RRs, Diff. smax-E3 RRd).

Outcomes (dichotom):

ST-Streckensenkung (ST), Angina pectoris (AP), ventrikuläre Extrasystolen während der Ergometrie (WVES) und in der Erholungsphase (EVES).

In den Graphiken zu den Effektschätzern wird für die kontinuierlichen Outcomes der prozentuale Anteil des Effektes am Mittelwert des Outcomes dargestellt, für die dichotomen Outcomes dagegen sind die Odds Ratios (OR) abgebildet. Bei den signifikanten Ergebnissen wurde nach folgender Einteilung des p-Wertes (Wahrscheinlichkeit für das vorliegende oder ein noch extremeres Testergebnis unter der Nullhypothese; Weiß, 1999) unterschieden.

Signifikanzniveaus:

- p > 0,05: nicht signifikant
- p ≤ 0,05: leicht signifikant
- p ≤ 0,01: signifikant
- p ≤ 0,001: hoch signifikant

Bei der Analyse der vorliegenden Daten lagen sowohl kontinuierliche, normalverteilte Daten (Herzfrequenz und Blutdruck in der Ausgangslage, Differenzen zwischen Puls bzw. Blutdruck zum Zeitpunkt submaximaler Belastung und dritter Erholungsminute) als auch binär codierte, binomiale Daten (unerwünschte Ereignisse: Angina pectoris, ST-Strecken-Senkung, Extrasystolen während der Ergometrie und nach der Ergometrie, jeweils codiert mit ja/nein) vor. Als Linkfunktion wurde bei den normalverteilten Daten die Identität gewählt, bei den binomialen Daten die logit-Funktion. Bei der Spezifikation der **Arbeitskorrelationsmatrix** des GEE-Modells wurde zum einen der Typ „exchangeable“ (konstante Korrelation zwischen den Messungen innerhalb einer Person ist eine sinnvolle Annahme und gleichzeitig der geringste Rechenaufwand) gewählt, zum anderen zusätzlich zum Vergleich (Sensitivitätsanalyse) „autoregressive“, da es durchaus vorstellbar ist, daß die Korrelation der Meßwerte innerhalb einer Person im Verlauf der RehaMaßnahme (also mit zunehmender Zeit und Abstand der Messungen) abnimmt. Jedoch besteht hier die Gefahr eines „over-adjustments“, das heißt signifikante Ergebnisse könnten durch eine Überanpassung quasi „wegmodelliert“ werden. Um noch einen tieferen Einblick in das GEE-Modell zu bekommen, wurden auch noch die Typen „unstructured“ (sehr hoher Rechenaufwand, jedoch am wenigsten a priori Annahmen über die Korrelationsstruktur in den

Daten) und „independent“ (interessant, da die Messungen innerhalb einer Person dann genauso bewertet werden, wie die Messungen zwischen zwei Personen; dies entspricht also der traditionellen Regressionsannahme) als Arbeitskorrelationsmatrix verwendet.

Als Korrelationsstruktur der Residuen wurde beim Random effects model aus den gleichen Gründen wie im GEE-Modell „exchangeable“ und zum Vergleich „autoregressive“ gewählt.

Um den Einfluß der Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Body mass index auf die Wetterfühligkeit zu analysieren, wurden entsprechend den jeweiligen Klassen dieser Parameter (siehe oben) stratifiziert und das gleiche statistische Modell auf die Strata angewendet. Hierbei wurden nur noch die Typen „exchangeable“ und „autoregressive“ der Arbeitskorrelationsmatrix verwendet. Um die Effektmodifikation auf andere Weise zu analysieren, wurden in einem weiteren Modell noch Haupteffekte (Altersgruppe, Geschlecht oder BMI-Klasse) und Wechselwirkungsterme dieser Haupteffekte mit dem jeweiligen Wetterparameter untersucht.

Die in den Ergebnissen (vgl. Kapitel IV) dargestellten Effektschätzer basieren auf den Werten der robusten (empirischen) Schätzungen durch das Modell. Die p-Werte zur Unterteilung der Signifikanz stammen aus der Wald-Statistik zu diesen Schätzern.

IV. Ergebnisse

1. Deskription der Studienpopulation und der Wetterparameter im Studienzeitraum

1.1 Verteilung von Geschlecht, Alter, Body mass index und Beginn der Rehabilitationsmaßnahmen

Das untersuchte Studienkollektiv mit 872 Herzreha-Patienten besaß einen deutlichen Überschuß an **Männern** [n=781 (90%)], was der Aufteilung der Prävalenz von Herzerkrankungen auf die Geschlechter im allgemeinen entspricht.

Das **Alter** der Herzreha-Patienten betrug im Mittel 58 ± 10 Jahre mit einer Spannweite von 21 bis 84 Jahren, doch der Großteil der Patienten entfiel sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen auf die 50- bis 70-jährigen.

Sowohl die männlichen als auch die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt mit einem **Body mass index** von 26 ± 3 kg/m² leicht übergewichtig (Body mass index > 25kg/m²). Bei einer Spannweite von 17 bis 45 kg/m² waren speziell in der Subgruppe der Frauen auch einige untergewichtige Patienten im untersuchten Kollektiv.

Im Patientenkollektiv verteilten sich die **Anfänge der Rehamaßnahme** relativ gleichmäßig sowohl auf die Quartale als auch auf die Monate des untersuchten Studienzeitraumes (Januar 1994 bis Januar 1995).

Von jedem Patienten gingen die vorhandenen **auswertbaren Ergometrien**, jedoch mindestens zwei, in die Analyse ein. Dabei waren bei 456 (52%) Patienten drei Ergometrien, bei 147 (17%) Patienten vier Ergometrien und bei 4 (0,5%) Patienten fünf Ergometrien analysierbar.

Eine detailliertere Darstellung der Studienpopulation ist im Anhang unter 2.1 zu finden.

1.2 Morbidität und Medikation

Neben der Erkrankung, aufgrund derer die Rehamaßnahme durchgeführt wurde, wiesen die Patienten zusätzlichen Erkrankungen auf (Tab.4.1).

Erkrankungen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Herzinfarkt	510	58,5
Aortokoronarer Venenbypass (ACVB)	304	34,9
Koronare Herzkrankheit	186	21,3
Percutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)	163	18,7
Hypertonie	158	18,1
Operation (z.B. künstliche Herzklappe)	141	16,2
Diabetes mellitus	34	3,9

Periphere arterielle Verschußkrankheit	15	1,7
Stenose	15	1,7
Herzrhythmusstörungen	13	1,5
Lungenembolie	8	0,9
Angina pectoris (chronisch)	7	0,8
Kardiomyopathie	6	0,7
Chronische Bronchitis	5	0,6
Störung des Erregungsleitungssystems des Herzens (His-Bündel)	5	0,6
Linksherzstauung/Lungenstauung	5	0,6
Hyperthyreose	5	0,6
Endokarditis	5	0,6
Chronisch-myeloische Leukämie	3	0,3
Multiple Sklerose	1	0,1
Phlebitis	1	0,1
Carcinom	1	0,1

Tab. 4.1: Herzerkrankungen und Komorbidität im Patientenkollektiv (es handelt sich nur um die ursprünglich ursächliche und die beiden zusätzlich schwerwiegendsten Krankheiten, insgesamt pro Proband also maximal drei Erkrankungen).

Bei der Medikation der Patienten wurden die fünf wichtigsten Medikamente erfaßt und in sieben Hauptgruppen eingeteilt (Tab. 4.2).

Medikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Digitalis	131	15,0
Antiarrhythmika	131	15,0
Beta Blocker	469	53,8
Nitro Präparate	330	37,8
Calzium Antagonisten	174	20,0
ACE-Hemmer	210	24,1
Sonstige	500	57,3

Tab. 4.2: Medikation im Patientenkollektiv.

1.3 Deskription der untersuchten Wetterparameter

Luftdruck, Lufttemperatur, Wasserdampfdruck, relativer Feuchte und Äquivalenttemperatur wurden im Zeitraum vom 04.01.1994 bis 31.01.1995 analysiert (Tab. 4.3).

Parameter	N	MW (± SD)	Min.	25%	Median	75%	Max.	IQR	Range MW _i
Luftdruck [hPa]	401	1011,9 ±10,0	981,1	1005,8	1012,7	1018,0	1036,1	12,2	992,3- 1032,7
Lufttemperatu r [°C]	401	8,9 ±6,8	-7,6	4,2	8,4	13,6	27,8	9,4	-5,5-25,7
Dampfdruck [hPa]	401	10,1 ±4,3	1,8	6,9	9,1	13,1	23,6	6,2	2,7-22,8
Relative Feuchte [%]	401	81,7 ±10,5	45,0	75,0	84,0	89,0	100,0	14,0	59,5-97,7
Äquivalent- temperatur [°C]	401	23,7 ±12,3	2,8	14,85	22,3	32,57	56,8	17,7	-1,4-55,9

Tab. 4.3: Deskription der meteorologischen Parameter im Studienzeitraum.

[Abkürzungen: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), 1.Quartil (25%), 2.Quartil (Median), 3.Quartil (75%), Maximum (Max.), Interquartilsabstand (IQR), Spannweite der Patientenmittelwerte (Range MW_i)].

Der Luftdruck ist relativ unabhängig von den übrigen Wetterparametern (Tab. 4.4). Der starke Zusammenhang zwischen Lufttemperatur und Wasserdampfdruck ist den meteorologischen Verhältnissen entsprechend, da warme Luft mehr Feuchtigkeit aufnehmen kann (in Form von Wasserdampf), ohne sie abzuregnen. Die Korrelation von 0,99 zwischen Lufttemperatur bzw. Wasserdampfdruck und Äquivalenttemperatur beruht auf Formel (1.1) (vgl. Kapitel I.2.1), mit deren Hilfe die Äquivalenttemperatur, die ein Kombinationsmaß für Temperatur und Feuchte darstellt, berechnet wurde.

Parameter	p	T	e	f	ET
p	1,00	0,03	-0,03	-0,26	-0,08
T		1,00	0,95	-0,31	0,99
e			1,00	-0,06	0,99
f				1,00	-0,14
ET					1,00

Tab. 4.4: Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) für die meteorologischen Parameter.

[Abkürzungen: Luftdruck (p), Lufttemperatur (T), Wasserdampfdruck (e), relative Feuchte (f) und Äquivalenttemperatur (ET)].

Der Verlauf der untersuchten fünf Wetterparameter entsprach dem üblichen jahreszeitlichen Schwankungen im Studiengebiet (vgl. Anhang, 2.2).

Die Mittelwerte (und dazugehörigen Standardabweichungen) der meteorologischen Parameter unterscheiden sich in den analysierten Strata nicht relevant von ihrer Verteilung im Gesamtkollektiv (Tab. 4.5).

	Luftdruck (hPa) (MW±SD)	Lufttemperatur (°C) (MW±SD)	Wasserdampf- druck (hPa) (MW±SD)	Relative Feuchte (%) (MW±SD)	Äquivalent- temperatur (°C) (MW±SD)
Gesamt	1011,9±10,0	8,9±6,8	10,1±4,3	81,7±10,5	23,7±12,3
Frauen	1013,1±10,6	8,6±6,4	9,9±4,0	82,5±10,0	23,1±11,8
Männer	1013,0±9,8	9,0±6,6	10,0±4,2	81,4±10,2	23,8±12,3
Altersgruppe 1	1011,9±9,4	9,6±5,8	10,4±3,8	82,3±9,4	24,9±10,9
Altersgruppe 2	1013,3±9,9	8,9±6,4	10,0±4,1	81,3±10,0	23,6±12,0
Altersgruppe 3	1012,8±10,1	8,8±6,9	10,1±4,3	81,7±10,6	23,6±12,9
BMI-Klasse 1	1012,8±10,2	8,7±6,6	9,9±4,1	81,6±10,2	23,3±12,2
BMI-Klasse 2	1013,0±9,6	9,3±6,5	10,2±4,1	81,5±10,1	24,3±12,2
BMI-Klasse 3	1013,7±10,2	8,3±6,9	9,7±4,3	81,4±10,8	22,6±12,8

Tab. 4.5: Deskription der Wetterparameter in den analysierten Strata.

(Altersgruppe 1: < 45 Jahre, Altersgruppe 2: 45-60 Jahre, Altersgruppe 3: > 60 Jahre, BMI-Klasse 1: < 25kg/m², BMI-Klasse 2: 25-30 kg/m²; BMI-Klasse 3: > 30kg/m²).

1.4 Deskription der untersuchten Leistungsparameter

In die Deskription der kontinuierlichen Outcomes (Tab. 4.6) gingen alle Beobachtungen von allen Patienten gleich gewichtet ein. Die unterschiedlichen Beobachtungszahlen kommen durch entweder fehlende Werte in der Patientenakte oder durch entfernte unplausible Werte zustande.

Parameter	N	MW (± SD)	Min.	25%	Median	75%	Max.	IQR	Range MW_i
Hf (Ruhe) [1/min.]	2347	74,8 ±13,3	44	65	74	84	140	19	46,3-115,5
RRs (Ruhe) [mmHg]	2343	121,3 ±15,0	80	110	120	130	175	20	87,5-165,0
RRd (Ruhe) [mmHg]	2301	79,5 ±7,5	50	75	80	85	95	10	60,0-95,0
Diff. submax – E3 Hf [1/min.]	2337	24,5 ±11,9	-15	17	24	32	83	15	-7,5-69,0
Diff. submax – E3 RRs [mmHg]	2320	21,4 ±17,0	-45	10	20	30	85	20	-42,5-80,0
Diff. submax – E3 RRd [mmHg]	2324	5,7 ±6,5	-20	0	5	10	35	10	-7,5-27,5

Tab. 4.6: Deskription der kontinuierlichen Outcomes.

[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung); Differenzwerte (Diff.) zwischen submaximaler Belastung (submax) und dritter Erholungsminute (E3); Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), 1.Quartil (25%), 2.Quartil (Median), 3.Quartil (75%), Maximum (Max.), Interquartilsabstand (IQR), Spannweite der Patientenmittelwerte (Range MW_i)].

Bei den kontinuierlichen Outcome-Parameter (Tab. 4.7) sind Herzfrequenz und Blutdruck (systolisch und diastolisch) nicht eng miteinander korrelieren. Die höchste Korrelation liegt zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck vor.

Parameter	Hf (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)	Diff. submax -E3 Hf	Diff. submax -E3 RRs	Diff. submax -E3 RRd
Hf (Ruhe)	1,00	0,04	0,06	-0,21	0,13	0,02
RRs (Ruhe)		1,00	0,64	0,07	0,15	0,13
RRd (Ruhe)			1,00	0,04	0,13	0,12
Diff. submax -E3 Hf				1,00	0,37	0,20
Diff. submax -E3 RRs					1,00	0,43
Diff. submax -E3 RRd						1,00

Tab. 4.7: Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) für die kontinuierlichen Outcome-Parameter.

[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung); Differenzwerte (Diff.) zwischen submaximaler Belastung (submax) und dritter Erholungsminute (E3)].

Aus der Deskription der dichotomen Zielgrößen (Tab. 4.8) läßt sich entnehmen, daß die Anzahl der vorkommenden Angina pectoris-Anfälle (n=43) im Gesamtkollektiv zu gering war, um die statistischen Modelle valide auf diesen Outcome-Parameter anwenden zu können. Das angewendete Modell konvergierte folglich nicht. Aus diesem Grund wurde auf eine Auswertung dieses Parameters mit dem GEE-Modell verzichtet.

Variable	Gesamt (n=2349)	Männer (n=2103)	Frauen (n=246)	Alter 1 (n=175)	Alter 2 (n=1260)	Alter 3 (n=914)	BMI 1 (n=964)	BMI 2 (n=1113)	BMI 3 (n=248)
ST	217 (9,2%)	198 (9,4%)	19 (7,7%)	23 (13,1%)	110 (8,7%)	84 (9,2%)	109 (11,3%)	87 (7,8%)	19 (7,7%)
AP	43 (1,8%)	32 (1,5%)	11 (4,5%)	6 (3,4%)	26 (2,1%)	11 (1,2%)	7 (0,7%)	26 (2,3%)	6 (2,4%)
W-VES	859 (36,6%)	788 (37,5%)	71 (28,9%)	49 (28,0%)	427 (33,9%)	383 (41,9%)	358 (37,1%)	420 (37,7%)	75 (30,2%)
E-VES	834 (35,5%)	765 (36,4%)	69 (28,0%)	45 (25,7%)	402 (31,9%)	387 (42,3%)	369 (38,3%)	387 (34,8%)	75 (30,2%)

Tab. 4.8: Deskription der dichotomen Outcomes im Gesamtkollektiv und in den untersuchten Strata.

(Abkürzungen: ST-Streckensenkung (ST), Angina pectoris (AP), ventrikuläre Extrasystolen (VES) während der Ergometrie (W-VES) bzw. in der fünfminütigen Erholungsphase (E-VES);

Alter 1: < 45 Jahre, Alter 2: 45-60 Jahre, Alter 3: > 60 Jahre; BMI 1: < 25kg/m², BMI 2: 25-30 kg/m²; BMI 3: > 30kg/m²; n: Zahl der insgesamt vorhandenen Beobachtungen im jeweiligen Stratum).

Nicht in die statistische Analyse mit ein gingen die Leistungsparameter Sofort-Herzfrequenz, also der Meßwert der Herzfrequenz direkt bei Beendigung der Ergometrie, und die sogenannte Ist-Leistung, die den prozentualen Anteil an der Soll-Leistung eines Patienten (abhängig von Geschlecht, Gewicht und Alter) ausdrückt (Formel (1.4), vgl. Kapitel I.3.6). Zur Beschreibung des Leistungszustandes des Kollektivs sind diese beiden Parameter sehr gut geeignet (Tab. 4.9). In Klammern angegeben ist die Auswertung der jeweils ersten

Ergometrie der Patienten, da sie zusätzlich im Vergleich zum Mittelwert über alle Ergometrien einen kleinen Einblick in die Verbesserung der Patienten durch die Rehamaßnahme gibt. Man erkennt an der Spannweite der Patientenmittelwerte der Ist-Leistung, daß die Patienten einen sehr unterschiedlichen Leistungszustand hatten, im Mittel jedoch aufgrund ihrer Herzerkrankung einen enormen Trainingsmangel aufwiesen.

Parameter	N	MW(\pm SD)	Min.	25%	Median	75%	Max.	IQR	Range MW _i
Hf (Sofort) [1/min.]	2327 (863)	110,7 \pm 18,0 (105,5 \pm 17,2)	61 (61)	97 (93)	111 (105)	123 (118)	165 (156)	26 (25)	65-150
Ist-Leistung [%]	2346 (870)	70,9 \pm 18,1 (63,0 \pm 16,3)	24 (28)	58 (51)	70 (61)	83 (73)	143 (133)	25 (22)	31-133

Tab. 4.9: Deskription der Sofort-Herzfrequenz und der Ist-Leistung im Mittel und bei der ersten Ergometrie.

[Abkürzungen: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), 1.Quartil (25%), 2.Quartil (Median), 3.Quartil (75%), Maximum (Max.), Interquartilsabstand (IQR), Spannweite der Patientenmittelwerte (Range MW_i)].

Die Analyse der jeweils ersten Ergometrie bezüglich der Ruhewerte von Herzfrequenz und Blutdruck (gemessen vor Beginn der Leistungsprüfung) der Patienten in den Geschlechts-, Alters- und BMI-Strata ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test). Der Kruskal-Wallis-Test zwischen den drei Altersstrata ergab einen signifikant höheren systolischen Blutdruck ($p=0,0008$) und einen signifikant niedrigeren diastolischen Blutdruck ($p=0,0042$) mit zunehmenden Alter. Außerdem zeigte sich in den Body mass index-Strata ein signifikanter Anstieg des systolischen ($p=0,0011$) und des diastolischen ($p=0,0003$) Blutdrucks mit zunehmenden Body mass index. Eine detaillierte Angabe der Stratomittelwerte findet sich im Anhang unter 2.3.

2. Ergebnisse der Vor-Analysen zum Zusammenhang Wetter und Leistung

2.1 Korrelation der Leistungsparameter und der Wetterparameter

Ein erstes „Herantasten“ an die Zusammenhänge zwischen den gemessenen Wetter- und Leistungsparametern stellen sowohl die Korrelationen zwischen den patientenspezifischen Mittelwerten der Leistungsparameter und den Mittelwerten der meteorologischen Parameter als auch die Korrelationen zwischen den patientenspezifischen Varianzkoeffizienten (VK) der kontinuierlichen Leistungswerte in Ruhe (vor der Ergometrie) und der Spannweite der Wetterparameter (Range) für jeden Patienten dar.

Die Korrelationskoeffizienten (nach Pearson) zwischen den Mittelwerten aus den zwei bis fünf absolvierten Ergometrien (bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe) pro Patient und den Mittelwerten der fünf Wetterparameter aus diesen Messungen sind alle nicht signifikant ungleich null und zeigen somit keinen Zusammenhang zwischen den Leistungsmittelwerten und den Mittelwerten der Wetterparameter (Tab. 4.10).

Parameter	Mean p	Mean T	Mean e	Mean f	Mean ET
Mean HF (Ruhe)	-0,03	-0,02	-0,01	-0,01	-0,01
Mean RRs (Ruhe)	0,03	-0,05	-0,06	-0,04	0,05
Mean RRd (Ruhe)	0,01	0,02	0,00	-0,03	0,01

Tab. 4.10: Korrelationskoeffizienten (Pearson) zwischen Patientenmittelwerten der Leistungsparameter in Ruhe und den patientenspezifischen Mittelwerten der meteorologischen Parameter [Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd), Mittelwert (Mean)].

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Varianzkoeffizienten der kontinuierlichen Leistungsparameter in Ruhe und der Spannweite der meteorologischen Parameter sind überwiegend positiv und signifikant (Tab. 4.11). Dies zeigt, daß eine größere Spannweite der Wetterwerte auch mit größeren Varianzkoeffizienten des jeweiligen Leistungsparameters korreliert ist. Jedoch sind die Beträge der Korrelationskoeffizienten zu klein, um von einer relevanten Korrelation zu sprechen.

Parameter	Range p	Range T	Range e	Range f	Range ET
VK HF (Ruhe)	0,08 (s.)	0,03	0,07	0,07 (s.)	0,04
VK RRs (Ruhe)	0,11 (s.)	0,11 (s.)	0,07 (s.)	0,04	0,11 (s.)
VK RRd (Ruhe)	0,07 (s.)	0,07 (s.)	0,07 (s.)	0,05	0,08 (s.)

Tab. 4.11: Korrelationskoeffizienten (Pearson) zwischen Varianzkoeffizienten (VK) der Leistungsparameter in Ruhe und der Schwankungsbreite (Range) der meteorologischen Parameter (die signifikanten Korrelationskoeffizienten ($p < 0,05$) wurden mit „(s.)“ gekennzeichnet).

2.2 Student-t-Tests: kontinuierliche Zielgrößen

Student-t-Tests im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Strata (Geschlecht, Alter, Body mass index) zwischen den Mittelwerten der kontinuierlichen sechs Leistungsparameter in den durch den Median getrennten beiden Hälften der Wetterparameter-Verteilungen („hohe gegen niedrige Wetterwerte“) ergaben nur ganz vereinzelt signifikante Ergebnisse, die aber weder ein konsistentes Bild ergeben, noch als medizinisch relevant anzusehen sind (Mittelwertsunterschiede für die Herzfrequenz von 1 Schlag/Minute bzw. für den Blutdruck von 2mmHg). Zusätzlich, durch die Vielzahl der durchgeführten t-Tests, rückt die Problematik des multiplen Testens in den Vordergrund und vereinzelt signifikante Ergebnisse sind somit meist darauf zurückzuführen.

2.3 Student-t-Tests: dichotome Zielgrößen

Als außergewöhnliche Ereignisse in der EKG-Messung während der Fahrradergometrie werden in dieser Arbeit die dichotomen Zielgrößen ST-Streckensenkung, Angina pectoris und

ventrikuläre Extrasystolen während und nach der Ergometrie bezeichnet. Eine explorative Untersuchung der Häufigkeitsverteilung des Vorkommens solcher Ereignisse (ohne statistischen Test) an den verschiedenen Untersuchungstagen (in Relation zu der Anzahl der durchgeführten Ergometrien) ergab an einigen Tagen eine herausstechende Häufung dieser Ereignisse, wie sie auch von den Untersuchern bereits subjektiv festgestellt wurde. Eine Darstellung der Häufigkeiten für jeden Tag innerhalb des Untersuchungszeitraumes würde hier allerdings zu weit führen. Mithilfe eines Student-t-Tests wurden deshalb die Tage mit und ohne außergewöhnliche Ereignisse bezüglich ihrer Wetterparameter-Mittelwerte verglichen. Für Angina pectoris und die ventrikulären Extrasystolen konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Für die ST-Streckensenkung ergaben sich signifikante Unterschiede. Die Tage, an denen ST-Streckensenkung auftritt, sind im Mittel kühler, der Wasserdampfdruck ist geringer und die Äquivalenttemperatur liegt niedriger (Tab. 4.12). Die relative Feuchte dagegen ist an solche Tagen im Mittel etwas größer.

Gesamtkollektiv	Keine ST-Senkung (MW±SD)	ST-Senkung (MW±SD)	p-Wert (t-Test)
Anzahl der Beobachtungen	2120	217	
Lufttemperatur [°C]	9,1±6,6	7,9±6,1	0,0108
Wasserdampfdruck [hPa]	10,1±4,2	9,6±3,8	0,0381
Relative Feuchte [%]	81,3±10,1	83,6±10,6	0,0021
Äquivalenttemperatur [°C]	23,9±12,4	22,0±11,3	0,0243

Tab. 4.12: Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit ST-Senkung im Vergleich zu Tagen ohne ST-Senkung (Gesamtkollektiv)
[Abkürzungen: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)].

Da Frauen im allgemeinen als wetterfühlicher gelten (vgl. Kapitel I.2.3) wurden die gleichen Analysen auch im Frauen- und im Männerkollektiv getrennt durchgeführt. Es ergaben sich zum Teil ebenfalls signifikante Ergebnisse (Tab. 4.13 und Tab. 4.14). Das Ergebnis im Männerkollektiv ist fast identisch mit dem des Gesamtkollektivs, wobei sich das Gesamtkollektiv auch zu knapp 90% aus Männern zusammensetzt. Bei den Frauen dagegen scheint die ST-Senkung keine allzu große Rolle zu spielen (mehr ST-Senkungen bei niedrigerem Luftdruck und höherer relativer Feuchte), dagegen die ventrikulären Extrasystolen während und nach der Ergometrie umso stärker. Es treten mehr ventrikuläre Extrasystolen auf, wenn die Lufttemperatur, der Wasserdampfdruck und folglich auch die Äquivalenttemperatur im Mittel höher liegen. Zu berücksichtigen ist dabei natürlich die geringe Anzahl von Frauen in dieser Studie (n=91).

Frauenkollektiv	Keine ST-Senkung (MW±SD)	ST-Senkung (MW±SD)	p-Wert (t-Test)
------------------------	---------------------------------	---------------------------	------------------------

Anzahl der Beobachtungen	227	19	
Luftdruck [hPa]	1013,5±10,5	1008,6±11,2	0,0524
Relative Feuchte [%]	82,1±10,1	87,4±6,4	0,0032
Frauenkollektiv	keine VES (während) (MW±SD)	VES (während) (MW±SD)	p-Wert (t-Test)
Anzahl der Beobachtungen	175	71	
Lufttemperatur [°C]	8,0±5,9	10,0±7,2	0,0480
Wasserdampfdruck [hPa]	9,5±3,6	10,8±4,7	0,0479
Äquivalenttemperatur [°C]	22,1±10,9	25,7±13,6	0,0469
Frauenkollektiv	keine VES (nachher) (MW±SD)	VES (nachher) (MW±SD)	p-Wert (t-Test)
Anzahl der Beobachtungen	177	69	
Lufttemperatur [°C]	7,9±5,8	10,5±7,4	0,0101
Wasserdampfdruck [hPa]	9,4±3,6	11,1±4,7	0,0084
Äquivalenttemperatur [°C]	21,8±10,7	26,7±13,8	0,0

Tab. 4.13: Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit außergewöhnlichen Ereignissen im Vergleich zu Tagen ohne außergewöhnliche Ereignisse (Frauenkollektiv).

Männerkollektiv	Keine ST-Senkung (MW±SD)	ST-Senkung (MW±SD)	p-Wert (t-Test)
Anzahl der Beobachtungen	1893	198	
Lufttemperatur [°C]	9,2±6,6	7,1±6,1	0,0027
Wasserdampfdruck [hPa]	10,2±4,2	9,4±3,7	0,0070
Relative Feuchte [%]	81,3±10,1	83,2±10,9	0,0103
Äquivalenttemperatur [°C]	24,1±12,4	21,5±11,3	0,0056

Tab. 4.14: Signifikante Unterschiede in den meteorologischen Parametern an Tagen mit ST-Senkung im Vergleich zu Tagen ohne ST-Senkung (Männerkollektiv).

2.4 Chi-Quadrat-Tests

Die verwendeten Tagesmittelwerte der meteorologischen Parameter wurden anhand der Werte in Tabelle 4.3 in vier Quartile Q_i eingeteilt: Minimum bis Q_1 (25%), Q_1 bis Q_2 (Median), Q_2 bis Q_3 (75%) und Q_3 bis Maximum. In diesen Quartilen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests die Häufigkeit der außergewöhnlichen EKG-Ereignisse im Gesamtkollektiv und auch getrennt im Männer- und Frauenkollektiv auf signifikante Unterschiede untersucht (Tab. 4.15). Bei den Frauen, die ja laut Literatur stärkere Symptome

der Wetterfähigkeit zeigen sollten, sind keinerlei signifikante Ergebnisse zu verzeichnen. Da aber nur 91 Frauen an der Studie teilnahmen, ist bei einer 8-Felder-Tafel, wie sie hier für den Chi-Quadrat-Test verwendet wurde, klar, daß die jeweiligen Fallzahlen n_i in den einzelnen Zellen sehr klein und somit die Voraussetzungen für eine Chi-Quadrat-Test (erwartete Zellenbesetzungen alle >1 und 75-80% der Zellen mit erwarteten Werten >5 besetzt) und die notwendige Power für einen signifikanten Test nicht gegeben waren.

Im Gesamtkollektiv zeigt sich, daß gehäuft ST-Streckensenkungen bei niedrigeren Lufttemperaturen auftraten (1. Quartil) und weniger ST-Streckensenkungen als erwartet zu verzeichnen waren bei hohen Lufttemperaturen (4. Quartil). Wie auch schon in Kapitel IV.2.4 zu sehen war, verhält sich die Beziehung zur relativen Feuchte genau anders herum. Gehäufte ST-Streckensenkung trat im 3. und 4. Quartil der relativen Feuchte auf (hohe relative Feuchte), dagegen weniger im 1. Quartil, also bei trockenerer Luft. Die ventrikulären Extrasystolen (während der Ergometrie) waren gehäuft bei höhere Temperaturen zu verzeichnen (4. Quartil), dagegen weniger im 2. und 3. Quartil der Lufttemperatur.

Im Männerkollektiv, das 90% des Gesamtkollektives ausmacht, zeigte sich bezüglich der ST-Streckensenkung und der Lufttemperatur bzw. der relativen Feuchte ein identisches Bild zu Gesamtkollektiv. Bei den ventrikulären Extrasystolen zeigte sich im Männerkollektiv ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit bei hohen Temperaturen (4. Quartil), aber auch bei niedrigen Temperaturen (1. Quartil), was sich auch im Gesamtkollektiv bereits in abgeschwächter Form erkennen läßt. Auch bei den ventrikulären Extrasystolen nach der Ergometrie war eine Häufung bei niedrigen Temperaturen (1. Quartal) zu verzeichnen. Bei den ventrikulären Extrasystolen ergibt sich somit ein relativ unschlüssiges Bild, da vor allem in Kapitel IV.2.3 bei den Männern keine Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen Wetter und ventrikulären Extrasystolen hindeuteten und sich bei den Frauen nur der Zusammenhang von gehäuften ventrikulären Extrasystolen bei höherer Lufttemperatur abzeichnete.

Gesamt	T-Quartil 1	T-Quartil 2	T-Quartil 3	T-Quartil 4	p-Wert
Keine ST-Senkung	467 (478)	565 (562)	564 (573)	524 (507)	
ST-Senkung	60 (49)	54 (57)	68 (59)	35 (52)	0,0135
Gesamt	T-Quartil 1	T-Quartil 2	T-Quartil 3	T-Quartil 4	p-Wert
Keine VES (während)	323 (337)	410 (394)	426 (404)	331 (355)	
VES (während)	209 (195)	211(227)	211(233)	228(204)	0,0115

Gesamt	f-Quartil 1	f-Quartil 2	f-Quartil 3	f-Quartil 4	p-Wert
Keine ST-Senkung	557(542)	577(566)	580(595)	406(417)	

ST-Senkung	40(55)	47(58)	76(61)	54(43)	0,0024
Männer	T-Quartil 1	T-Quartil 2	T-Quartil 3	T-Quartil 4	p-Wert
Keine ST-Senkung	423(435)	492(491)	504(512)	474(455)	
ST-Senkung	57(45)	50(51)	62(54)	29(48)	0,0051
Männer	T-Quartil 1	T-Quartil 2	T-Quartil 3	T-Quartil 4	p-Wert
Keine VES (während)	323(303)	410(340)	426(357)	331(207)	
VES (während)	209(182)	211(204)	211(214)	228(188)	0,0115
Männer	T-Quartil 1	T-Quartil 2	T-Quartil 3	T-Quartil 4	p-Wert
Keine VES (nachher)	282(309)	358(346)	369(363)	329(320)	
VES (nachher)	203(176)	186(198)	202(208)	174(183)	0,0393
Männer	f-Quartil 1	f-Quartil 2	f-Quartil 3	f-Quartil 4	p-Wert
Keine ST-Senkung	500(488)	527(515)	514(528)	352(362)	
ST-Senkung	39(51)	42(54)	69(55)	48(38)	0,0050

Tab. 4.15: Absolute Häufigkeiten (beobachtet und erwartet) der außergewöhnlichen EKG-Ereignisse in den Wetterparameter-Quartilen im Gesamt- und im Männerkollektiv. Die erwarteten Werte (Annahme: Exposition und Outcome sind unabhängig) sind in Klammern angegeben

2.5 Untersuchung des Rückgangs der Leistungswerte in der Erholungsphase

Es wurde überprüft, wieviel Patienten in der Lage waren, in der dritten Erholungsminute in bezug auf ihre Herzfrequenz wieder auf ihren Ruhewert plus maximal 25% des Ruhewertes zu kommen („Rückgang ok“). In einer zweiten „strengeren“ Analyse wurde dies noch reduziert auf Ruhewert plus maximal 5% des Ruhewertes (Tab. 4.16).

Herzfrequenz	Rückgang ok	Rückgang nicht ok
Bis 1,25 ·Ruhewert	1987 (84,6%)	362 (15,4%)
Bis 1,05 ·Ruhewert	559 (23,8%)	1790 (76,2%)

Tab. 4.16: Absolute und relative Häufigkeiten des Rückgangs der Herzfrequenz in der dritten Erholungsminute.

Der t-Test auf Mittelwertsunterschiede in den meteorologischen Parametern zwischen den Gruppen „Rückgang ok“ und „Rückgang nicht ok“ (Tab. 4.17) zeigt, daß das Erreichen der ursprünglichen Herzfrequenz vor der Ergometrie in der dritten Erholungsminute zu

beobachtet ist, wenn die Lufttemperatur, der Wasserdampfdruck, die relative Feuchte und somit auch die Äquivalenttemperatur im Mittelwert signifikant (bzw. grenzwertig signifikant) höher liegen.

Bis 1,25 ·Ruhewert	Rückgang ok	Rückgang nicht ok	p-Wert
Wasserdampfdruck [hPa]	10,1±4,1	9,7±4,3	0,0539
Relative Feuchte [%]	81,7±10,0	80,5±11,3	0,0508
Äquivalenttemperatur [°C]	23,9±12,2	22,6±12,7	0,0595
Bis 1,05 ·Ruhewert	Rückgang ok	Rückgang nicht ok	p-Wert
Lufttemperatur [°C]	9,5±6,7	8,8±6,5	0,0161
Wasserdampfdruck [hPa]	10,4±4,2	10,0±4,1	0,0336
Äquivalenttemperatur [°C]	24,8±12,6	23,4±12,2	0,0216

Tab. 4.17: Signifikante Ergebnisse des Student-t-Tests bei der Untersuchung des Rückgangs der Herzfrequenz.

3. Auswertung der statistischen Modelle GEE, REM und MLM

3.1 Prüfung der Voraussetzung: Fehlende Werte = missing completely at random?

Zunächst wurde das Muster der fehlenden Werte am Beispiel der Herzfrequenzmessung vor der Ergometrie („in Ruhe“) untersucht (Tab. 4.18). Muster fehlender Werte, die in weniger als ein Prozent der Fälle auftreten (dies entspricht hier n=8), werden nicht aufgeführt (außer bei der Anzahl der kompletten Fälle).

In der ersten Zeile wird angegeben, daß vier Patienten keinerlei fehlenden Werte hatten. Die Spalte „vollständig, wenn...“ drückt aus, wieviel komplette Fälle man hätte, würde man die fehlenden Variablen dieser Zeile aus der Analyse entfernen. Die folgenden sieben Spalten geben die Mittelwerte der analysierbaren Parameter (Herzfrequenz in Ruhe zu den fünf Meßzeitpunkten, Alter und Body mass index) an in der Gruppe, die das jeweilige „missingness pattern“ aufweist. Für die kategorielle Variable Geschlecht (hier: Sex), wird die absolute Häufigkeit dieses „missingness patterns“ in den beiden Geschlechtskategorien angegeben. Die vier kompletten Fälle waren im Schnitt älter, schlanker und leistungsfähiger waren, als die anderen Studienteilnehmer (Tab. 4.18). Da sich diese Schlußfolgerung aber nur auf eine Gruppe von vier, noch dazu nur männliche Patienten bezieht, ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt. Der sogenannte „panel dropout“, bei dem ein Proband, sobald er einmal einen Meßtermin versäumt hat, auch an den darauf folgenden Meßterminen nicht mehr teilnimmt und zwar aufgrund einer schlechteren körperlichen Konstitution im Vergleich zu den anderen Studienteilnehmern, konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden. Vergleicht man Zeile 2 (n=139), Zeile 5 (n=191) und Zeile 7 (n=190) in den Mittelwerten der Ruhe-Herzfrequenz, so kann man keinen medizinisch relevanten Unterschied in der körperlichen Leistungsfähigkeit feststellen. Die übrigen Muster der fehlenden Werte legen den Schluß nahe, daß es sich um „missingness completely at

random“ handelt.

Anzahl der Fälle	Muster fehlender Werte								Vollständig, wenn ...	PIRUHEHF	P2RUHEHF	P3RUHEHF	P4RUHEHF	P5RUHEHF	ALTER	BMI	SEX	
	PIRUHEHF	P2RUHEHF	P3RUHEHF	P4RUHEHF	P5RUHEHF	ALTER	BMI	SEX										
	weiblich	männlich																
4									4	77,50	69,50	69,50	67,25	67,25	65,25	24,23	0	4
139					X				143	75,40	74,01	73,80	73,45	.	58,18	26,15	16	123
90	X				X				233	.	75,56	75,06	74,72	.	59,53	25,74	7	83
151	X			X	X				573	.	76,22	75,41	.	.	59,57	25,99	18	133
191				X	X				333	74,85	73,76	72,95	.	.	57,43	25,78	19	172
12			X		X				154	75,25	74,33	.	68,08	.	59,92	25,86	0	12
190			X	X	X				533	76,02	76,81	.	.	.	56,85	26,50	14	176
54	X	X			X				275	.	.	78,09	78,44	.	57,17	25,42	10	44
9		X		X	X				334	68,33	.	74,00	.	.	54,56	25,46	1	8

Tab. 4.18: Muster fehlender Werte für die Herzfrequenz in Ruhe im Gesamtkollektiv.
 (Die Bezeichnungen P1 bis P5 stehen für die fünf unterschiedlichen Meßtermine, die Kreuzchen kennzeichnen fehlende Werte.)

Zur weiteren Untersuchung der fehlenden Werte wird zusätzlich noch der Student-t-test verwendet (Tab. 4.19). In der ersten Zelle der ersten Spalte („PIRUHEHF“) sieht man, daß 561 Patienten am ersten Meßzeitpunkt teilgenommen hatten und für diese einen Mittelwert von 75,2 Schlägen/Minute berechnet werden konnte. Für die fehlenden Patienten konnte kein Mittelwert berechnet werden. In der zweiten Zelle derselben Spalte ist die Anzahl der Personen, die am zweiten Meßtermin teilnehmen konnten, n=542. Für sie konnte ein Mittelwert von 75,4 Schlägen/Minute für den ersten Meßzeitpunkt berechnet werden. Für diejenigen, die keine Messung 2 hatten (n=19), konnte dagegen nur ein Mittelwert von 69,7 Schlägen/Minute errechnet werden. Diese beiden Mittelwerte wurden anschließend mithilfe des Student-t-Test verglichen, welcher den Mittelwertsunterschied in den beiden Gruppen als nicht signifikant ermittelte. So kann für jede Zelle überprüft werden, ob Patienten, die an einem Meßtermin anwesend waren, sich von den Patienten, die aus irgendwelchen Gründen an diesem Meßtermin nicht erschienen, sich bezüglich ihrer übrigen wirklich durchgeführten Messungen (inklusive Alter und Body mass index) unterscheiden. Die signifikanten und knapp signifikanten Ergebnisse der durchgeführten t-Tests sind dick markiert. Einige der statistisch signifikanten Unterschiede können allerdings nicht als medizinisch relevant angesehen werden. Zusätzlich muß man dabei noch die Problematik des multiplen Testens (hier insgesamt 35 t-Tests), wodurch automatisch fünf Prozent der durchgeführten Tests auch zufällig signifikant sein können. Insgesamt geht aus den Tabellen 4.18 und 4.19 kein Hinweis auf eine vorliegende „missingsness“-Systematik hervor. Die Voraussetzungen zur Anwendung der statistischen Modelle GEE, REM und MLM sind somit gegeben und es wird in den folgenden Analysen angenommen, daß die fehlenden Werte „missing completely at random“ sind.

	P1RUHEHF	P2RUHEHF	P3RUHEHF	P4RUHEHF	P5RUHEHF	ALTER	BMI	
P1RUHEHF	T	.	-,9	-2,6	-2,4	-1,7	-2,7	1,0
	df	.	496	628,5	313,2	12,9	630,0	620,9
	P(2-seitig)	.	,383	,010	,016	,122	,006	,303
	Anzahl vorhanden	561	542	354	166	7	561	557
	Anzahl fehlend	0	249	301	157	10	311	310
	Mittelwert (Vorhanden)	75,22	74,8	73,14	72,60	65,14	57,41	26,08
	Mittelwert (Fehlend)	.	75,7	75,79	75,93	74,30	59,24	25,84
P2RUHEHF	T	1,9	.	-1,5	-1,7	-1,3	,5	1,9
	df	19,5	.	94,8	97,4	14,7	96,0	96,4
	P(2-seitig)	,079	.	,130	,091	,216	,606	,055
	Anzahl vorhanden	542	791	579	252	9	791	787
	Anzahl fehlend	19	0	76	71	8	81	80
	Mittelwert (Vorhanden)	75,41	75,1	74,07	73,52	67,11	58,12	26,06
	Mittelwert (Fehlend)	69,74	.	76,55	76,70	74,38	57,53	25,34
P3RUHEHF	T	-,9	-1,3	.	2,1	,6	1,7	-2,7
	df	451,8	370	.	27,9	13,1	346,3	406,5
	P(2-seitig)	,392	,186	.	,041	,557	,081	,007
	Anzahl vorhanden	354	579	655	300	10	655	652
	Anzahl fehlend	207	212	0	23	7	217	215
	Mittelwert (Vorhanden)	74,83	74,7	74,36	74,55	72,00	58,40	25,84
	Mittelwert (Fehlend)	75,88	76,1	.	69,91	68,43	57,05	26,48
P4RUHEHF	T	,0	-1,0	,7	.	,7	1,1	-1,1
	df	295,1	488	641,0	.	4,7	696,9	589,3
	P(2-seitig)	,997	,334	,503	.	,496	,274	,272
	Anzahl vorhanden	166	252	300	323	13	323	322
	Anzahl fehlend	395	539	355	0	4	549	545
	Mittelwert (Vorhanden)	75,22	74,4	74,73	74,22	71,77	58,52	25,83
	Mittelwert (Fehlend)	75,22	75,4	74,04	.	66,50	57,80	26,09
P5RUHEHF	T	-,3	-2,3	-,6	-,4	.	1,7	-,1
	df	6,2	8,2	9,2	12,9	.	16,7	16,8
	P(2-seitig)	,740	,047	,553	,694	.	,107	,911
	Anzahl vorhanden	7	9	10	13	17	17	17
	Anzahl fehlend	554	782	645	310	0	855	850
	Mittelwert (Vorhanden)	73,57	65,3	71,40	72,77	70,53	61,71	25,92
	Mittelwert (Fehlend)	75,24	75,2	74,40	74,28	.	57,99	26,00

Tab. 4.19: Student-t-Test-Analyse fehlender Werte für die Herzfrequenz in Ruhe im Gesamtkollektiv.

3.2 Ergebnisse der Generalized estimating equations (GEE)

3.2.1 Gesamtkollektiv

Arbeitskorrelationsmatrix-Struktur „exchangeable“:

Das folgende Beispiel zeigt einen typischen Fall einer der errechneten Arbeitskorrelationsmatrizen mit der vorgegebenen Struktur „exchangeable“. Dabei stehen die Abkürzungen t1 bis t5 für die fünf möglichen Meßzeitpunkte innerhalb eines Patienten. Man erkennt, daß die Korrelation zwischen den Meßzeitpunkten innerhalb eines Patienten relativ hoch liegt, was durch die kurzen Abständen zwischen den Messungen zu begründen ist.

	t1	t2	t3	t4	t5
t1	1,00	0,69	0,69	0,69	0,69
t2	0,69	1,00	0,69	0,69	0,69
t3	0,69	0,69	1,00	0,69	0,69
t4	0,69	0,69	0,69	1,00	0,69
t5	0,69	0,69	0,69	0,69	1,00

Im Gesamtkollektiv (Tab. 4.20) zeigt nur die relative Feuchte (ein Maß für das Verhältnis von Lufttemperatur und Wasserdampf) signifikante, zeitlich verzögerte Einflüsse auf das Leistungsverhalten der Patienten. Hauptangriffspunkt scheint dabei die Herzfrequenz der Patienten zu sein. Dieser Eindruck verstärkt sich noch, nimmt man die grenzwertig signifikanten („borderline“: $p < 0,10$) Effekte (flag2 auf Ruhe Hf: -0,4046 mit KI: [-0,8848; 0,0756] und flag1 auf Diff. max-E3 Hf: 0,4186 mit KI: [-0,0561; 0,8933]) mit hinzu. Eine Zunahme der relativen Feuchte führt also zu einer Abnahme der Herzfrequenz vor der Ergometrie und zu einer Zunahme der Differenz zwischen submaximaler Herzfrequenz am Ende der Ergometrie und der Herzfrequenz in der dritten Erholungsminute nach der Ergometrie.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
f lag1	Ruhe Hf	-0,6160	-1,1346	-0,0974	0,0201
f lag3	Diff. smax-E3 Hf	0,5082	0,0362	0,9802	0,0351
f lagave	Diff. smax-E3 Hf	0,7392	0,1218	1,3566	0,0190

Tab. 4.20: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

Ein Anstieg der Lufttemperatur, des Wasserdampfdruckes und der Äquivalenttemperatur (ET: ein Kombinationsmaß für Lufttemperatur (T) und Wasserdampfdruck (e)) um je einen Interquartilsabstand senkt das Odds Ratio für eine ST-Streckensenkung deutlich (Tab. 4.21). Anders herum ausgedrückt verdoppelt sich in etwa das Risiko (die Odds) für eine ST-Senkung bei einem Abfall von T, e oder ET um einen Interquartilsrange. Nur die relative Feuchte zeigt bei einem Anstieg auch einen signifikanten leichten Anstieg der Odds für die ST-Senkung. Der Zusammenhang zeigt sich dabei bei allen Parametern konsistent über die analysierten lag-Strukturen (Abb. 4.1). Der aktuelle Tag (lag 0) hat den Analysen zufolge

kaum Einfluß. Für den Luftdruck konnten allerdings keine signifikanten Effekte beobachtet werden. Der isoliert auftretende Effekt für die ventrikulären Extrasystolen nach der Ergometrie (EVES) ist vermutlich auf multiples Testen zurückzuführen.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	ST	0,5277	0,3584	0,7770	0,0012
Tlag2	ST	0,5342	0,3608	0,7909	0,0018
Tlag3	ST	0,5218	0,3316	0,8210	0,0050
Tlagave	ST	0,4352	0,2589	0,7317	0,0017
elag2	ST	0,6491	0,4608	0,9144	0,0135
elag3	ST	0,4978	0,3199	0,7748	0,0020
elagave	ST	0,5940	0,3703	0,9531	0,0307
flag0	ST	1,2634	1,0284	1,5521	0,0265
flag1	ST	1,2740	1,0485	1,5481	0,0148
flag1	EVES	1,1279	1,0135	1,2554	0,0265
flagave	ST	1,3176	1,0125	1,7147	0,0394
ETlag1	ST	0,6513	0,4554	0,9314	0,0189
ETlag2	ST	0,5692	0,3898	0,8312	0,0034
ETlag3	ST	0,4870	0,3079	0,7703	0,0021
ETlagave	ST	0,4940	0,2985	0,8174	0,0061

Tab. 4.21: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für binäre Outcomes.

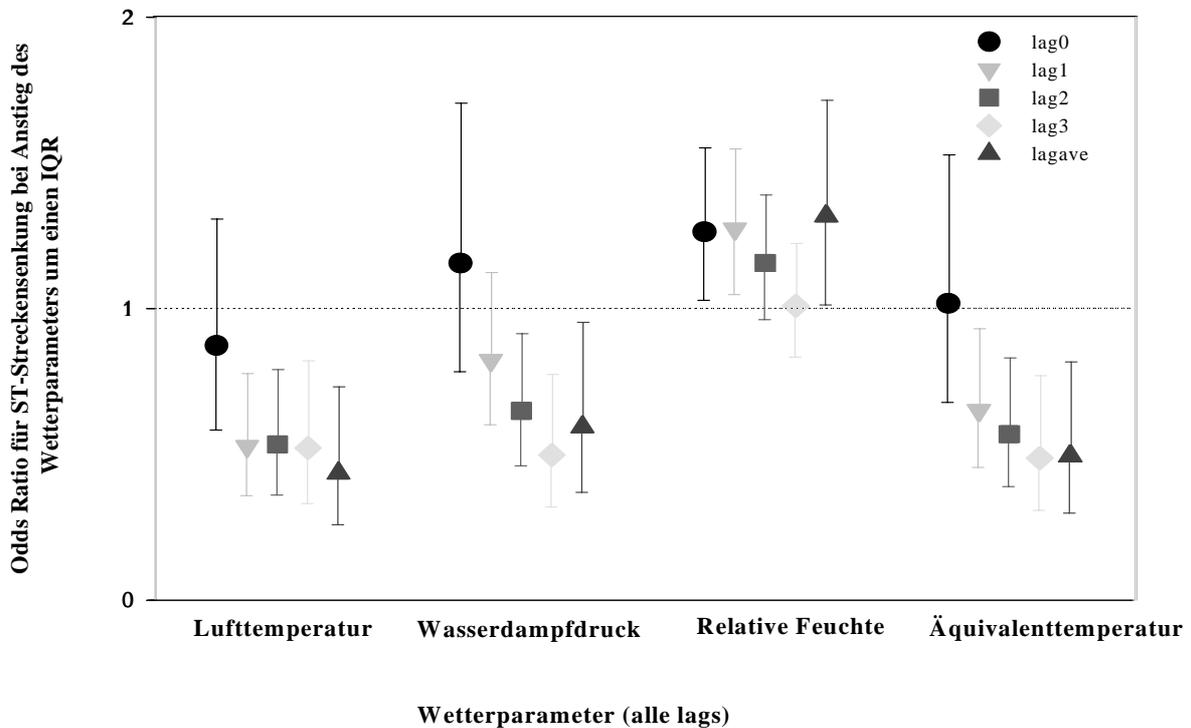


Abb. 4.1: Effektschätzer (alle lags) für ST-Streckensenkung (Gesamtkollektiv).

Die übrigen Kovariablen, also der zeitliche Trend, die Saison und die Uhrzeit waren in fast

allen gerechneten Modellen statistisch signifikant bzw. zumindest „boderline“ signifikant waren.

Arbeitskorrelationsmatrix-Struktur „autoregressive“:

Um auszuschließen, daß die obigen Ergebnisse stark durch die Wahl der Arbeitskorrelationsstruktur „exchangeable“ geprägt waren, wurde als Sensitivitätsanalyse eine identische Auswertung mit der Struktur „autoregressive“ durchgeführt.

Die folgende Matrix zeigt ein typisches Beispiel für eine der berechneten autoregressiven Arbeitskorrelationsmatrizen (auch hier stehen t1 bis t5 wieder für die fünf möglichen Meßzeitpunkte innerhalb eines Patienten). Die zugrunde liegende Annahme, daß die Meßzeitpunkte weniger miteinander korrelieren, je weiter sie zeitlich auseinander liegen, ist deutlich zu erkennen.

	t1	t2	t3	t4	t5
t1	1,00	0,71	0,51	0,36	0,26
t2	0,71	1,00	0,71	0,51	0,36
t3	0,51	0,71	1,00	0,71	0,51
t4	0,36	0,51	0,87	1,00	0,71
t5	0,26	0,36	0,51	0,71	1,00

Neben dem schon mit der „exchangeable“-Struktur in der gleichen Größenordnung gefundenen Einfluß der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Herzfrequenz in Ruhe, läßt sich mit der „autoregressive“-Struktur vor allem der um einen Tag verzögerte Einfluß der Lufttemperatur, des Wasserdampfdrucks und somit auch der Äquivalenttemperatur, die mit Lufttemperatur und Wasserdampfdruck hochkorreliert ist, erkennen (Tab. 4.22). Eine Zunahme dieser Wetterparameter führt den Effektschätzern zufolge zu einer Abnahme der systolischen Blutdruck-Differenz vom submaximalen zum Erholungswert (3. Minute). Die Effektschätzer für diese Differenz im Bereich der Ruhe-Herzfrequenz weisen für flag1 (0,4018 mit KI: [-0,0427; 0,8463]) und für flagave (0,5726 mit KI: [-0,0585; 1,2037]) zwar in die gleiche Richtung und haben die gleiche Größenordnung, sind jedoch nur noch „boderline“ signifikant.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	Diff. smax-E3 RRs	-1,7456	-3,4627	-0,0285	0,0463
elag1	Ruhe RRs	-1,2003	-2,3633	-0,0374	0,0430
elag1	Diff. smax-E3 RRs	-1,6015	-3,1849	-0,0181	0,0475
flag1	Ruhe Hf	-0,6286	-1,1747	-0,0825	0,0242
flag2	Ruhe Hf	-0,5460	-1,0509	-0,0411	0,0343
ETlag1	Diff. smax-E3 RRs	-1,7915	-3,4655	-0,1174	0,0358

Tab. 4.22: Effektschätzer im GEE-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

Bei der Auswertung der dichotomen Outcomes (Tab. 4.23) stimmen die geschätzten Effekte genau mit den Werten der „exchangeable“-Struktur überein. Nur der Effektschätzer für den Wasserdampfdruck beim Vier-Tage-Mittel ist mit 0,6519 (KI: [0,3971; 1,0704] in diesem Modell nur noch grenzwertig ($p < 0,10$) signifikant.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	ST	0,5408	0,3652	0,8007	0,0022
Tlag2	ST	0,5578	0,3740	0,8320	0,0042
Tlag3	ST	0,5547	0,3565	0,8631	0,0090
Tlagave	ST	0,4635	0,2687	0,7997	0,0057
elag2	ST	0,7023	0,4931	1,0002	0,0505
elag3	ST	0,5053	0,3302	0,7731	0,0017
flag0	ST	1,3029	1,0635	1,5962	0,0108
flag1	ST	1,3268	1,0980	1,6034	0,0035
flag1	EVES	1,1422	1,0235	1,2748	0,0177
flagave	ST	1,3531	1,0455	1,7513	0,0769
ETlag1	ST	0,6808	0,4727	0,9803	0,0393
ETlag2	ST	0,6089	0,4141	0,8953	0,0118
ETlag3	ST	0,5082	0,3269	0,7899	0,0026
ETlagave	ST	0,5388	0,3178	0,9135	0,0221

Tab. 4.23: Odds Ratios im GEE-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für binäre Outcomes.

Arbeitskorrelationsmatrix-Struktur „unstructured“ und „independent“:

Die Methode der Verwendung einer „unstructured“ Arbeitskorrelationsmatrix, die für jedes Meßzeitpunkte-Paar einen eigenen Korrelationskoeffizienten bestimmt, kommt sowohl bei den kontinuierlichen als auch bei den dichotomen Outcomes zu den gleichen Ergebnissen wie bei der „autoregressive“-Struktur. Die Ergebnisse mit der Arbeitskorrelationsmatrix vom Typ „independent“, die davon ausgeht, daß auch die wiederholten Messungen innerhalb eines Patienten voneinander unabhängig sind, gleichen dagegen wieder mehr denen, die bereits mit der „exchangeable“-Struktur geschätzt wurden. Neben der großen Anzahl von signifikanten

Schätzern für die ST-Streckensenkung, die in allen vier Analysevarianten das Bild bestimmen, liegt bei der „independent“-Struktur ein zweiter Schwerpunkt wieder (wie schon bei „exchangeable“) auf der Herzfrequenz in Ruhe und der Herzfrequenz-Differenz zwischen Submaximalwert und Erholungswert. Bei „autoregressive“ und „unstructured“ dagegen rückt bei den kontinuierlichen Outcomes mehr die systolische Blutdruck-Differenz in den Vordergrund, wobei die Effektschätzer bzgl. der Herzfrequenz meist noch „borderline“ vorhanden bleiben.

3.2.2 Geschlechtsstrata

Geschlecht weiblich:

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigt sich im Stratum der Frauen (Tab. 4.24) eine deutliche Reaktion der Herzfrequenz in Ruhe auf die Wetterparameter. Besonders bei der Lufttemperatur ist ein konsistentes Muster über fast alle lags (lag0, lag1, lag2 und lagave) zu erkennen. Beim Wasserdampfdruck scheint nur der aktuelle Tag ausschlaggebend zu sein, bei der Äquivalenttemperatur hingegen kommt der Einfluß der Lufttemperatur wieder stärker durch und so ergeben sich für den aktuellen Tag (lag0), den Vortag (lag1) und das Vier-Tage-Mittel (lagave) signifikante Effektschätzer (Abb. 4.2).

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag3	Ruhe RRs	2,2741	0,6265	3,9216	0,0068
Tlag0	Ruhe Hf	4,3625	0,9873	7,7378	0,0113
Tlag0	Diff. smax-E3 Hf	-2,9873	-5,9315	-0,0432	0,0467
Tlag1	Ruhe Hf	3,5353	0,2430	6,8277	0,0353
Tlag2	Ruhe Hf	3,7083	0,5744	6,8422	0,0204
Tlag2	Ruhe RRs	-4,1322	-8,2371	-0,0274	0,0485
Tlagave	Ruhe Hf	4,7479	0,8992	8,5967	0,0156
elag0	Ruhe Hf	3,4720	0,5847	6,3593	0,0184
elag0	Ruhe RRs	-4,4547	-8,4454	-0,4640	0,0287
elag0	Diff. smax-E3 Hf	-2,6499	-5,2310	-0,0688	0,0442
elag1	Diff. smax-E3 Hf	-3,1446	-6,1219	-0,1674	0,0385
flag0	Ruhe RRs	-3,3866	-5,6724	-1,1008	0,0037
flag2	Diff. smax-E3 RRd	1,0094	0,1999	1,8189	0,0144
flag3	Diff. smax-E3 RRd	0,9100	0,0347	1,7853	0,0419
flagave	Diff. smax-E3 RRd	1,5162	0,2979	2,7345	0,0147

ETlag0	Ruhe Hf	4,1181	0,9506	7,2856	0,0108
ETlag0	Diff. smax-E3 Hf	-2,9752	-5,7294	-0,2210	0,0034
ETlag1	Ruhe Hf	3,2871	0,2481	6,3260	0,0341
ETlagave	Ruhe Hf	4,2563	0,5887	7,9240	0,0229

Tab. 4.24: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Frauen) für kontinuierliche Outcomes.

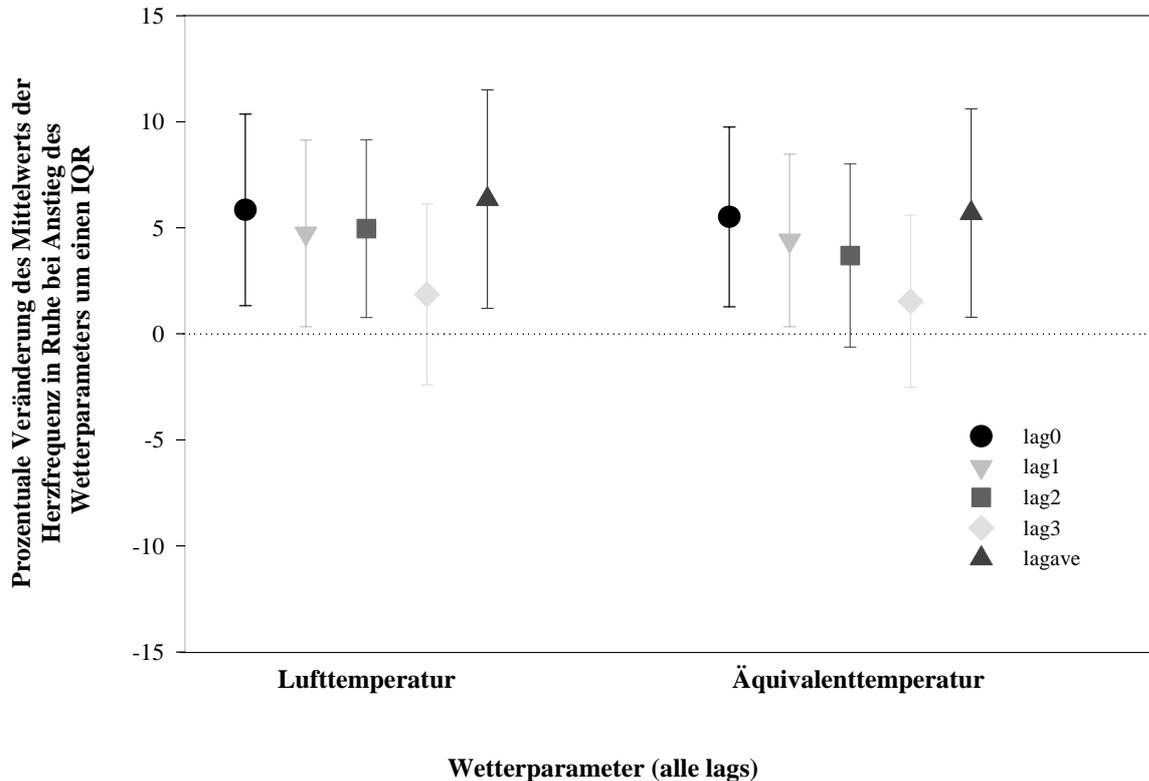


Abb. 4.2: Effektschätzer (alle lags) für Herzfrequenz in Ruhe (Frauen).

Doch auch für den Wasserdampfdruck ergaben sich in der statistischen Analyse bezüglich der Herzfrequenz in Ruhe weitere zumindest „borderline“ signifikante Effektschätzer: für lag1 ergab sich 2,5724 (KI: [-0,2116; 5,3564]) und für lagave 3,2779 (KI: [-0,1902; 6,7461]). Und auch das Muster der Äquivalenttemperatur kann durch den grenzwertig signifikanten Effektschätzer 2,7555 (KI: [-0,4745; 5,9855]) vervollständigt werden.

Für die relative Feuchte und den Luftdruck ist kein signifikanter Zusammenhang mit der Ruhe-Herzfrequenz zu verzeichnen.

Ein Anstieg der Lufttemperatur, des Wasserdampfdrucks oder der Äquivalenttemperatur am aktuellen Tag der Ergometrie führt danach jeweils zu einem etwa fünfprozentigen Anstieg der Herzfrequenz vor der Ergometrie bezogen auf den Mittelwert über alle Patienten und Messungen (Abb. 4.3).

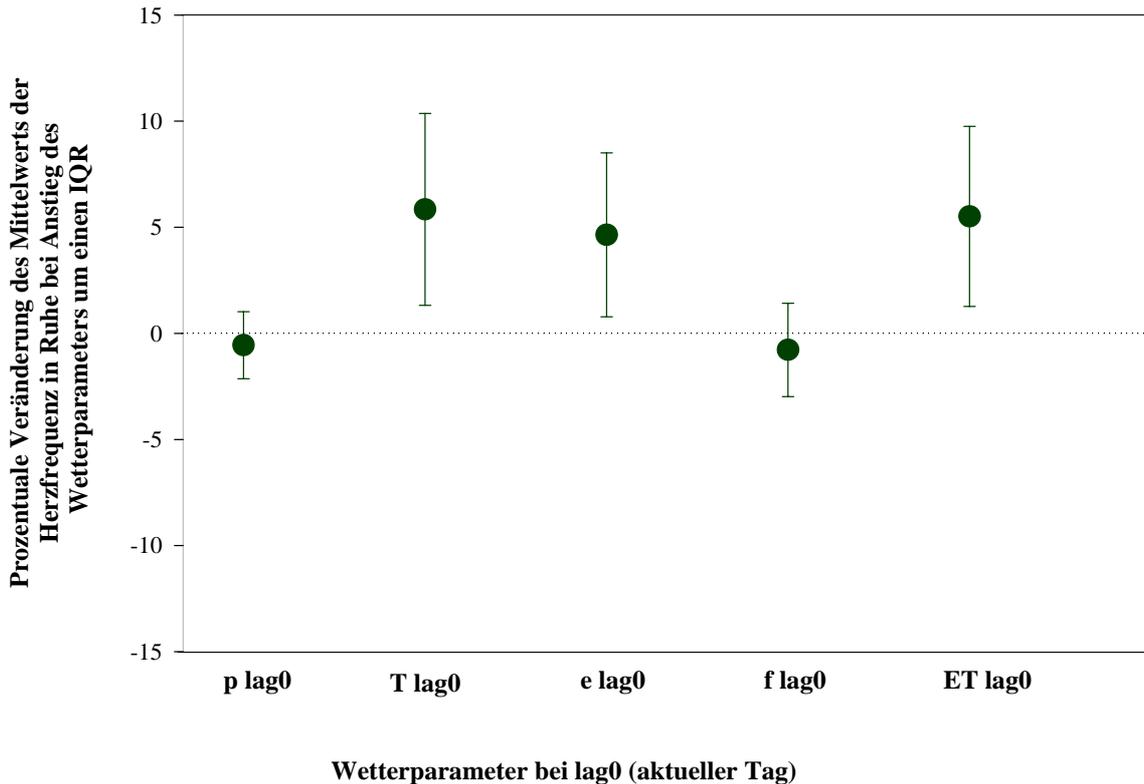


Abb. 4.3: Effektschätzer (lag0) für Herzfrequenz in Ruhe (Frauen).

Zusätzlich (vgl. Tab. 4.24) zeigt sich noch ein zeitlich konsistenter Zusammenhang zwischen Lufttemperatur, Wasserdampfdruck und Äquivalenttemperatur am aktuellen Tag (lag0) mit der Differenz des submaximalen und des Erholungswertes (dritte Minute) bei der Herzfrequenz. Auch für den systolischen Blutdruck in Ruhe lassen sich signifikante Effektschätzer bei Wasserdampfdruck und relativer Feuchte am Ergometrie-Tag (lag0) und bei der Lufttemperatur mit lag2 erkennen. Nimmt man noch die „borderline“ signifikanten Effekte hinzu, die sich für die Lufttemperatur beim Vier-Tage-Mittel zeigen (-4,5609 mit KI: [-9,7196; 0,5978]), für den Wasserdampfdruck bei lag 1 (-3,6375 mit KI: [-7,8980; 0,6230]) und bei der Äquivalenttemperatur bei lag0 (-3,7584 mit KI: [-7,8775; 0,3607], bei lag1 (-3,5830 mit KI: [-7,7924; 0,6264]) und bei lagave (-4,5700 mit KI: [-9,8630; 0,7230]), so kommt man auch in diesem Fall auf ein relativ stimmiges Einflußmuster. Allerdings ist es im Fall des systolischen Blutdruckes so, daß ein Anstieg in den meteorologischen Parametern zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes führt, wohingegen bei der Herzfrequenz ein Anstieg in der Meteorologie auch zu einem Anstieg in der Herzfrequenz führt. Der Einfluß des Luftdrucks mit lag3 paßt dabei nicht unbedingt ins Bild des systolischen Blutdruckes und könnte, da er so abgekapselt auftritt, auch zufällig aufgrund des multiplen Testens entstanden sein. Des weiteren scheint die relative Feuchte mit lag2, lag3 und dem Vier-Tage-Mittel einen signifikanten Einfluß auf die Differenz submaximaler und Erholungswert (dritte Minute) beim diastolischen Blutdruck zu haben.

Auch bei den dichotomen Outcomes zeigt sich im Frauen-Stratum (Tab. 4.25) ein gänzlich anderes Reaktionsverhalten als im Gesamtkollektiv, das durch einen hohen Männerüberschuß

geprägt ist. Nimmt man noch die grenzwertig signifikanten Effektschätzer (OR) für die ventrikulären Extrasystolen während der Ergometrie (WVES) für den Wasserdampfdruck bei lag 2 (1,8612 mit KI: [0,9680; 3,5788]) und für die Äquivalenttemperatur bei lag2 (0,9321 mit KI: [0,9321; 3,9531]) und lag3 (1,9713 mit KI: [0,9639; 4,0315]) hinzu, so zeigt sich ein doppeltes bzw. zum Teil dreifaches Risiko für ventrikuläre Extrasystolen während der Ergometrie bei einem Anstieg der Wetterparameter Lufttemperatur, Wasserdampfdruck und Äquivalenttemperatur um einen Interquartilsabstand über alle lag-Strukturen hinweg (Abb. 4.4). Die ventrikulären Extrasystolen nach der Ergometrie (in der Erholungsphase: EVES) treten offenbar nur dann verstärkt auf, wenn das Vier-Tage-Mittel (lagave) der betrachteten meteorologischen Parameter erhöht ist.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag0	WVES	2,3281	1,1517	4,7061	0,0199
Tlag1	WVES	2,4333	1,1731	5,0472	0,0168
Tlag3	WVES	2,1778	1,0027	4,7302	0,0491
Tlagave	WVES	3,1422	1,2834	7,6931	0,0122
Tlagave	EVES	2,6958	1,0711	6,7852	0,0352
elag0	WVES	2,0363	1,0590	3,9154	0,0328
elag1	WVES	1,8168	1,0489	3,1466	0,0331
elag3	EVES	2,6030	1,2003	5,6448	0,0155
elagave	WVES	2,7050	1,2159	6,0177	0,0147
elagave	EVES	3,0735	1,1402	8,2848	0,0263
ETlag0	WVES	2,2554	1,1458	4,4398	0,0183
ETlag1	WVES	2,1885	1,1591	4,1322	0,0158
ETlag3	EVES	2,5806	1,0755	6,1919	0,0339
ETlagave	WVES	3,0809	1,2975	7,3157	0,0108
ETlagave	EVES	3,0700	1,1609	8,1185	0,0238

Tab. 4.25: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Frauen) für binäre Outcomes.

Aufgrund der wesentlich geringeren Fallzahl im Kollektiv der Frauen sind die Konfidenzintervalle der berechneten Effektschätzer wesentlich größer.

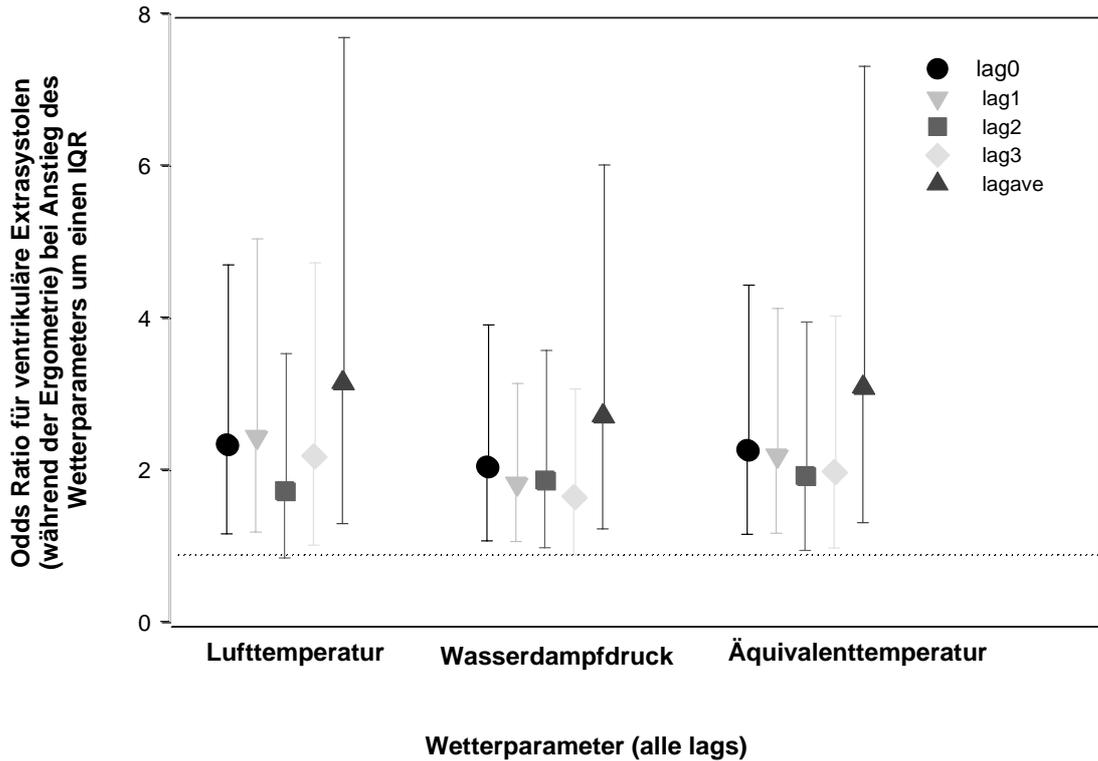


Abb. 4.4: Effektschätzer (alle lags) für ventrikuläre Extrasystolen während der Ergometrie (Frauen).

Geschlecht männlich:

Bei den Männern, die den überwiegenden Teil des Gesamtkollektivs ausmachen (knapp 90%), zeigt sich bei den kontinuierlichen Outcomes somit ein vergleichbares Bild der Effekte wie im Gesamtkollektiv (Tab. 4.26). Auch die Stärke der Effekte ist identisch zum Gesamtkollektiv.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag0	Ruhe RRd	0,3684	0,0456	0,6913	0,0252
flag1	Ruhe Hf	-0,6762	-1,2250	-0,1274	0,0155
flag1	Diff. smax-E3 Hf	0,5866	0,0954	1,0778	0,0190
flagave	Diff. smax-E3 Hf	0,8036	0,1505	1,4567	0,0158

Tab. 4.26: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Männer) für kontinuierliche Outcomes.

Dies gilt ebenfalls für die Effekte bei den dichotomen Outcomes (Tab. 4.27; Abb. 4.5). Bei der relativen Feuchte ergaben sich im Gegensatz zum Gesamtkollektiv bei lag0 (1,1912 mit KI: [0,9723; 1,4594]) und lagave (1,2511 mit KI: [0,9640; 1,6237]) nur „borderline“ signifikante Effekte bzgl. der ST-Streckensenkung.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	ST	0,5327	0,3532	0,8034	0,0026
Tlag2	ST	0,5625	0,3730	0,8484	0,0060
Tlag3	ST	0,5652	0,3488	0,9159	0,0206
Tlagave	ST	0,4519	0,2595	0,7868	0,0050
elag2	ST	0,6716	0,4710	0,9577	0,0277
elag3	ST	0,5037	0,3128	0,8111	0,0048
elagave	ST	0,5911	0,3570	0,9788	0,0411
flag1	ST	1,2234	1,0068	1,4865	0,0415
flag1	EVES	1,1232	1,0037	1,2570	0,0439
ETlag1	ST	0,6536	0,4492	0,9511	0,0267
ETlag2	ST	0,5971	0,4033	0,8841	0,0099
ETlag3	ST	0,5118	0,3125	0,8381	0,0076
ETlagave	ST	0,5028	0,2935	0,8614	0,0125

Tab. 4.27: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Männer) für binäre Outcomes.

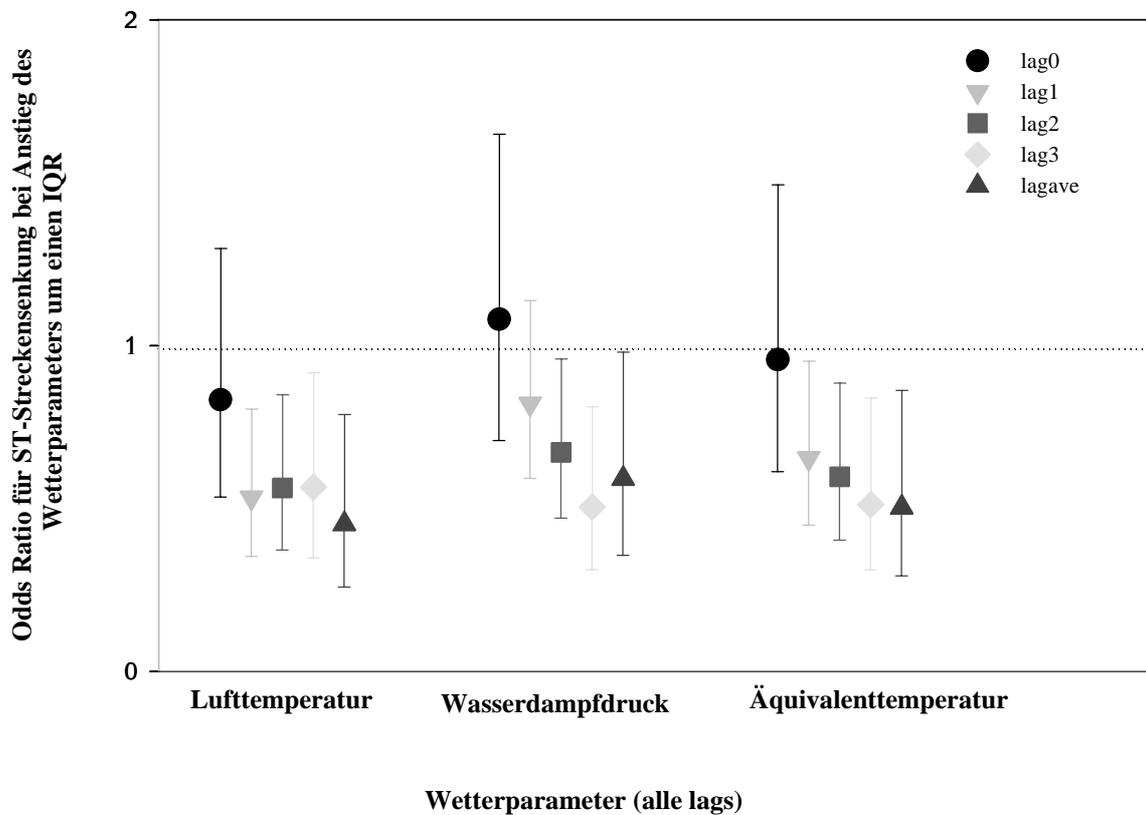


Abb. 4.5: Effektschätzer (alle lags) für ST-Streckensenkung (Männer).

3.2.3 Altersstrata

Altersklasse 1:

Die Effektschätzer der kontinuierlichen Outcomes in der Altersgruppe 1 [unter 45-jährige; n=69 (8%)] zeigen keine erkennbare Einflußstruktur. Erstmals ist ein Einfluß des Luftdrucks auf den diastolischen Blutdruck in Ruhe zu verzeichnen (Tab. 4.28).

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag1	Ruhe RRd	-1,3530	-2,6394	-0,0665	0,0393
plag2	Ruhe RRd	-1,3676	-2,6087	-0,1266	0,0307
plagave	Ruhe RRs	-1,7775	-3,4323	-0,1228	0,0354
Tlag0	Ruhe Hf	-5,1343	-10,1843	-0,0843	0,0463
elag3	Ruhe RRs	4,6035	0,1619	9,0451	0,0422
ETlag0	Diff. smax-E3 Hf	-1,4885	-2,9159	-0,0610	0,0411

Tab. 4.28: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 1) für kontinuierliche Outcomes.

Für die dichotomen Outcomes ergaben sich bei der statistischen Analyse keinerlei signifikanten Effektschätzer und auch bei der Hinzunahme aller grenzwertig signifikanten Ergebnisse ($p < 0,10$) konnte nur der Effekt der relativen Feuchte des aktuellen Tages (lag0) auf die ventrikulären Extrasystolen während der Ergometrie (0,6434 mit KI: [0,4024; 1,0286]) gefunden werden.

Altersklasse 2:

In der Altersklasse 2 [45- bis 60-jährige; n=466 (53%)] tritt der Effekt auf die Differenz des submaximalen zum Erholungswert bei der Herzfrequenz im Vergleich zum Gesamtkollektiv verstärkt auf (vgl. Tab. 4.29). Dabei spielt nicht nur die relative Feuchte eine Rolle (wie im Gesamtkollektiv zu sehen war), sondern zusätzlich der Einfluß der Lufttemperatur. Im Gegensatz zur relativen Feuchte jedoch bewirkt ein Anstieg der Lufttemperatur eine Verkleinerung dieser Differenz.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plagave	Ruhe RRs	0,9687	0,2465	1,6908	0,0086
Tlag0	Diff. smax-E3 Hf	-1,5463	-3,0405	-0,0521	0,0426
Tlag1	Diff. smax-E3 Hf	-1,6638	-3,0419	-0,2857	0,0180
Tlagave	Diff. smax-E3 Hf	-2,0671	-3,8450	-0,2891	0,0227
elag1	Ruhe RRs	-1,5717	-3,1077	-0,0357	0,0449
flag3	Diff. smax-E3 Hf	0,8764	0,2014	1,5514	0,0109
ETlag1	Diff. smax-E3 Hf	-1,3095	-2,6085	-0,0106	0,0483

Tab. 4.29: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 2) für kontinuierliche Outcomes.

Die Struktur und Größe der Effektschätzer für die dichotomen Outcomes sind im Wesentlichen mit denen des Gesamtkollektivs vergleichbar (Tab. 4.30). Dies ist damit zu begründen, daß diese Altersgruppe knapp 54% des Gesamtkollektivs ausmacht und auch in den Altersgruppen die Männer jeweils den größten Teil des Kollektivs stellen.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
plag1	ST	1,2486	0,9997	1,5596	0,0492
Tlag1	ST	0,5252	0,3107	0,8880	0,0164
Tlag2	ST	0,5647	0,3291	0,9688	0,0381
Tlagave	ST	0,4207	0,2047	0,8647	0,0185
elag3	ST	0,4409	0,2116	0,9185	0,0289
elagave	ST	0,4758	0,2270	0,9973	0,0492
flag3	WVES	1,1551	1,0043	1,3286	0,0426
ETlag1	ST	0,6078	0,3712	0,9953	0,0485
ETlag3	ST	0,4743	0,2303	0,9767	0,0430
ETlagave	ST	0,4371	0,2101	0,9096	0,0268

Tab. 4.30: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 2) für binäre Outcomes.

Altersklasse 3:

Auch im Kollektiv der über 60-jährigen [n=337 (39%)] zeigt sich bei den kontinuierlichen Outcomes (Tab. 4.31) der Einfluß des Luftdrucks auf den diastolischen Blutdruck vor der Ergometrie (in Ruhe) vergleichbar zum Kollektiv der Altersgruppe 1, jedoch in umgekehrter Richtung.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag0	Ruhe RRd	0,7271	0,2130	1,2412	0,0055
plag1	Ruhe RRd	0,7222	0,1747	1,2698	0,0097
plag2	Ruhe RRd	0,6393	0,0678	1,2108	0,0284
plag2	Diff. smax-E3 RRd	-0,5661	-1,1256	-0,0065	0,0472

Tab. 4.31: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 3) für kontinuierliche Outcomes.

Und auch die Ergebnisse bezüglich der dichotomen Outcomes (Tab. 4.32) sind bei weitem nicht so ausgeprägt wie in der Altersgruppe 2 bzw. im Gesamtkollektiv. So entsteht der Eindruck, daß die Effekte im Gesamtkollektiv geprägt werden durch die Einflüsse der Altersgruppe 2.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	ST	0,5049	0,2734	0,9325	0,0291
flag1	EVES	1,2956	1,0959	1,5317	0,0023
ETlag3	ST	0,4836	0,2448	0,9552	0,0368

Tab. 4.32: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (Altersstratum 3) für binäre Outcomes.

Für eine Aufteilung der Altersklassen nach Geschlecht und einer anschließenden Analyse mit dem GEE-Modell war der Datensatz nicht ausreichend groß genug, um valide Effektschätzer zu erhalten. Allerdings weisen die Altersgruppen 1 und 3 einen größeren Anteil an Frauen (Tab. 4.33) auf, als Altersgruppe 2 bzw. als das Gesamtkollektiv (Frauen : Männer = 10,4% : 89,6%). Aus diesem Grund erscheint es auch plausibel, daß in Altersgruppe 2 die zum Gesamtkollektiv ähnlichsten Effekte auftreten, wohingegen in den beiden anderen Altersgruppen die geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Reaktionen zu einer Verwässerung der Effekte führen und so ein relativ undurchsichtiges Bild zustande kommt.

	Frauen	Männer	Verhältnis Frauen : Männer
Altersklasse 1	11 (12,1%)	58 (7,4%)	15,9% : 84,1%
Altersklasse 2	34 (37,4%)	432 (55,3%)	7,3% : 92,7%
Altersklasse 3	46 (50,6%)	291 (37,3%)	13,6% : 86,4%

Tab. 4.33: Absolute und relative Häufigkeit der Altersklassen bei Frauen und Männern.

3.2.4 Body mass index – Strata

BMI-Klasse 1:

In der Body mass index-Klasse 1 [unter 25kg/m², „normalgewichtig“, n=357 (41%)] fällt auf, daß bezüglich der kontinuierlichen Outcomes ausschließlich Reaktionen des Blutdrucks,

speziell des diastolischen Blutdrucks, vorliegen (Tab. 4.34). Dabei führt ein Anstieg des Luftdrucks mit lag0, lag1 und dem Vier-Tage-Mittel zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks vor der Ergometrie, dagegen ein Anstieg des Wasserdampfdruckes und der Äquivalenttemperatur (jeweils lag1) zu einem Abfall dieses Parameters. Die Differenz zwischen dem submaximalen Wert des diastolischen Blutdrucks und dem Erholungswert in der dritten Minute sinkt dafür bei einem Anstieg des Luftdrucks mit lag0-lag2 und dem Vier-Tage-Mittel. Der Effektschätzer für den Differenzwert (submaximal und Erholung) beim systolischen Blutdruck tritt dagegen isoliert auf und könnte auf multiples Testen zurückzuführen sein.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag0	Ruhe RRd	0,6076	0,1915	1,0236	0,0043
plag0	Diff. smax-E3 RRd	-1,0956	-2,1405	-0,0506	0,0400
plag0	Diff. smax-E3 RRd	-0,5563	-1,0130	-0,0996	0,0171
plag1	Ruhe RRd	0,6539	0,1876	1,1202	0,0059
plag1	Diff. smax-E3 RRd	-0,6100	-1,0978	-0,1222	0,0139
plag2	Diff. smax-E3 RRd	-0,5173	-1,0194	-0,0151	0,0435
plagave	Ruhe RRd	0,7430	0,1810	1,3049	0,0094
plagave	Diff. smax-E3 RRd	-0,7320	-1,3298	-0,1342	0,0165
elag1	Ruhe RRd	-0,9678	-1,8756	-0,0601	0,0368
ETlag1	Ruhe RRd	-0,9746	-1,9262	-0,0230	0,0447

Tab. 4.34: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 1) für kontinuierliche Outcomes.

Bei den dichotomen Outcomes (vgl. Tab. 4.35) zeigen sich in Richtung und Stärke der Effektschätzer vergleichbare Ergebnisse wie im Gesamtkollektiv.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	ST	0,4402	0,2657	0,7292	0,0015
Tlag2	ST	0,4899	0,2850	0,8422	0,0105
Tlag3	ST	0,4790	0,2565	0,8945	0,0210
Tlagave	ST	0,3812	0,1914	0,7593	0,0060
elag2	ST	0,5937	0,3612	0,9759	0,0398
elag3	ST	0,3973	0,2198	0,7179	0,0022
elagave	ST	0,4984	0,2567	0,9678	0,0396
flag0	ST	1,4924	1,1158	1,9962	0,0067
flag1	ST	1,2974	1,0163	1,6563	0,0352
flag1	WVES	1,1929	1,0258	1,3872	0,0211
flag2	ST	1,2812	1,0063	1,6311	0,0462
flagave	ST	1,4903	1,0693	2,0772	0,0187
ETlag1	ST	0,5303	0,3261	0,8623	0,0106

ETlag2	ST	0,5275	0,3100	0,8974	0,0179
ETlag3	ST	0,4167	0,2246	0,7733	0,0056
ETlagave	ST	0,4242	0,2140	0,8408	0,0141

Tab. 4.35: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 1) für binäre Outcomes.

BMI-Klasse 2:

Bei den leicht übergewichtigen Patienten [25 bis 30 kg/m²; n=417 (48%)] zeigt sich ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Luftdruck, in diesem Fall allerdings mit der Differenz der Herzfrequenz der submaximalen Belastungsstufe und der dritten Erholungsminute (Tab. 4.36). Ein Anstieg des Luftdrucks um einen Interquartilsabstand führt in etwa zu einer Abnahme besagter Differenz um etwa 0,7 Schläge pro Minute im Patienten-Durchschnitt. Bei der relativen Feuchte dagegen führt ein Anstieg um einen Interquartilsrange zu einem Anstieg der Herzfrequenz-Differenz um etwa die gleiche Größenordnung. Isoliert auftretende Effekte könnten auch hier auf multiples Testen zurückzuführen sein.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
plag1	Ruhe RRs	-1,0297	-1,8331	-0,2262	0,0121
plag1	Diff. smax-E3 Hf	-0,6381	-1,2622	-0,0140	0,0452
plag2	Diff. smax-E3 Hf	-0,7405	-1,3646	-0,1164	0,0199
plagave	Diff. smax-E3 Hf	-0,8991	-1,6906	-0,1077	0,0259
flag2	Diff. smax-E3 Hf	0,7056	0,0635	1,3477	0,0308
flag3	Diff. smax-E3 Hf	0,7154	0,0623	1,3685	0,0320
flag3	Diff. smax-E3 RRd	0,5166	0,0556	0,9776	0,0277
flagave	Diff. smax-E3 Hf	1,0892	0,2056	1,9728	0,0157

Tab. 4.36: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 2) für kontinuierliche Outcomes.

Bei den dichotomen Outcomes sind nur sehr wenige Ergebnisse statistisch signifikant (Tab. 5.37). Doch nimmt man die „borderline“ signifikanten Werte hinzu (Tlag2 bzgl. ST-Senkung: 0,5505 mit KI: [0,2857; 1,0608]; Tlagave bzgl. ST-Senkung: 0,4527 mit KI: [0,1815; 1,1291]; elag3 bzgl. ST-Senkung: 0,5186 mit KI: [0,2456; 1,0950]; flag1 bzgl. ST-Senkung: 1,4013 mit KI: [0,9439; 2,0803]; flag3 bzgl. WVES: 1,1503 mit KI: [0,9919; 1,3340] und Alag2 bzgl. ST-Senkung: 0,6056 mit KI: [0,3356; 1,0930]), zeigt sich auch hier annähernd die gleiche Reaktion auf die Wetterparameter wie im Gesamtkollektiv.

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag3	ST	0,4239	0,1999	0,8990	0,0252
flag0	EVES	1,2114	1,0191	1,4400	0,0304
ETlag3	ST	0,5275	0,3100	0,8974	0,0408

Tab. 4.37: Odds Ratios im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 2) für binäre Outcomes.

BMI-Klasse 3:

In der Gruppe der Patienten mit Adipositas vom Grad II und III [über 30 kg/m²; n=93 (11%)] zeigt sich bei Lufttemperatur, Wasserdampfdruck, relativer Feuchte und Äquivalenttemperatur jeweils mit lag3 eine Reaktion der Differenz zwischen submaximalem und Erholungswert in bezug auf den diastolischen Blutdruck. Die Effektschätzer für die Abnahme dieser Differenz bei einer Zunahme der meteorologischen Parameter liegen je nach Parameter zwischen einem und knapp vier mmHg im Patienten-Durchschnitt (Tab. 4.38). Im Vergleich zu den Effektschätzern von BMI-Klasse 1 liegen die Schätzer in Gruppe 3 damit relativ hoch, was für ein stärkeres Anpassungsproblem an Wetterveränderungen der sehr adipösen Patienten spricht.

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag3	Diff. smax-E3 RRd	-3,0212	-5,7074	-0,3349	0,0275
elag3	Diff. smax-E3 RRd	-3,9097	-6,3000	-1,5194	0,0013
flag1	Ruhe Hf	-1,8732	-3,2809	-0,4655	0,0091
flag3	Diff. smax-E3 RRd	-1,0794	-2,0343	-0,1245	0,0270
ETlag3	Diff. smax-E3 RRd	-3,8612	-6,6293	-1,0931	0,0062

Tab. 4.38: Effektschätzer im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 3) für kontinuierliche Outcomes.

Für die dichotomen Outcomes konnte in der BMI-Klasse 3 nur der isolierte Temperatur-Effekt (lag1) auf die ventrikulären Extrasystolen während der Ergometrie ermittelt werden (Tab. 4.39). Es ergaben sich in diesem Fall auch keine Effektschätzer mit p<0,10 („borderline“).

Wetterparameter	Outcome	OR	KI unten	KI oben	p-Wert
Tlag1	WVES	0,4890	0,2529	0,9458	0,0337

Tab. 4.39: Odds Ratio im GEE-Modell „exchangeable“ (BMI-Stratum 3) für binäres Outcome.

Die Verteilung der weiblichen und männlichen Patienten in den Body mass index-Kategorien eins und zwei ist der im Gesamtkollektiv (Frauen : Männer = 10,4% : 89,6%) sehr ähnlich (Tab. 4.40), was bezüglich der dichotomen Outcomes in diesen beiden Kategorien für die zum Gesamtkollektiv vergleichbaren berechneten Effektschätzer spricht. In der BMI-Klasse 3 sind insgesamt sehr wenige Patienten, was es für das statistische Modell schwer macht, valide Effektschätzer zu berechnen, speziell bei den dichotomen Outcomes, da hier die absolut vorhandene Anzahl der „Treffer“ (z.B. ST-Streckensenkung) im Vergleich zur Anzahl der „Nieten“ (z.B. keine ST-Streckensenkung) eine große Rolle spielt. In einem kleinen Kollektiv wird dadurch die Konvergenz und die Validität des Modells stark gefährdet.

	Frauen	Männer	Verhältnis Frauen : Männer
BMI-Klasse 1	42 (47,2%)	315 (40,5%)	11,8% : 88,2%
BMI-Klasse 2	41 (46,1%)	376 (48,3%)	9,8% : 90,2%
BMI-Klasse 3	6 (6,7%)	87 (11,2%)	6,5% : 93,5%

Tab. 4.40: Absolute und relative Häufigkeit der BMI-Klassen bei Frauen und Männern.

3.2.5 Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungsterme der meteorologischen Parameter mit den drei potentiellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Body mass index waren in der Regel nicht signifikant. Dies galt überwiegend auch für die Haupteffekte dieser drei Effektmodifikatoren. So ergaben sich aus der Analyse mit Wechselwirkungstermen weder bei den kontinuierlichen noch bei den dichotomen Outcomes neuer Erkenntnisgewinn bezüglich des Zusammenhangs von Wetter und körperlicher Leistungsfähigkeit der Rehapatienten. Die Effektschätzer, die sich aus den Strata-Analysen ergaben, konnten auch hier reproduziert werden. Aus diesem Grund wird auf die detaillierte Aufschlüsselung der Effektschätzer und ihrer Konfidenzintervalle verzichtet.

3.3 Ergebnisse der Random effects models (REM)

Arbeitskorrelationsmatrix-Struktur „exchangeable“:

Angegeben ist bei der Auswertung des REM zusätzlich, welcher der drei Effektmodifikatoren als zufälliger Prädiktor ins Modell mit aufgenommen wurde. Vergleicht man diese Ergebnisse (Tab. 4.41) mit denen des GEE-Modells (vgl. Tab. 4.20), erkennt man, daß die berechneten Effektschätzer quasi identisch sind, egal welche der drei Variablen als „random effect“ modelliert wurde.

Wetter- parameter	Outcome	Random effect	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
flag1	Ruhe Hf	Alter	-0,62258	-1,12309	-0,12207	0,0149
flag1	Ruhe Hf	BMI	-0,63588	-1,13666	-0,13510	0,0129
flag1	Ruhe Hf	Geschlecht	-0,61684	-1,11735	-0,11633	0,0158
flag3	Diff. smax-E3 Hf	Alter	0,50162	0,01703	0,98621	0,0427
flag3	Diff. smax-E3 Hf	BMI	0,48902	0,00525	0,97279	0,0477
flag3	Diff. smax-E3 Hf	Geschlecht	0,50148	0,01771	0,98525	0,0424
flagave	Diff. smax-E3 Hf	Alter	0,71750	0,06882	1,36618	0,0303
flagave	Diff. smax-E3 Hf	BMI	0,72982	0,08224	1,37740	0,0273
flagave	Diff. smax-E3 Hf	Geschlecht	0,71064	0,06306	1,35822	0,0317

Tab. 4.41: Effektschätzer im REM-Modell „exchangeable“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

Arbeitskorrelationsmatrix-Struktur „autoregressive“:

Wie schon im GEE-Modell wurde auch hier eine Sensitivitätsanalyse mit der

„autoregressive“-Korrelationsstruktur durchgeführt (Tab. 4.42). Auch hier ließen sich die Effektschätzer aus dem GEE-Modell („autogressive“, vgl. Tab. 4.22) weitgehend reproduzieren. Der hier nicht aufgeführte Einfluß von Tlag1 auf Diff.max-E3 RRs ist nicht mehr signifikant, sondern nur noch „borderline“ mit -1,65346 (KI: [-3,37371; 0,06679]) für Alter als „random effect“, mit -1,50494 (KI: [-3,23016; 0,22028]) für BMI als „random effect“ und mit -1,58202 (KI: [-3,30374; 0,13970]) für Geschlecht als „random effect“. Das gleiche gilt für den Einfluß von flag2 auf die Herzfrequenz in Ruhe. Hier sind die Effektschätzer für Alter als „random effect“ (-0,44982 mit KI: [-0,92481; 0,02517]), für BMI als „random effect“ (-0,43246 mit KI: [-0,90662; 0,04170]) und für Geschlecht als „random effect“ (-0,44870 mit KI: [-0,92369; 0,02629]) ebenfalls nur grenzwertig signifikant. Der hier signifikant auftretende Effekt von flagave auf Diff. max-E3 bei der Herzfrequenz (mit Alter, BMI oder Geschlecht als „random effects“) ist im GEE-Modell nur „borderline“ signifikant.

Wetterparameter	Outcome	Random effect	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
elag1	Diff. smax-E3 RRs	Alter	-1,55930	-3,07830	-0,04030	0,0444
flag1	Ruhe Hf	Alter	-0,62370	-1,11680	-0,13060	0,0133
flag1	Ruhe Hf	BMI	-0,63560	-1,12870	-0,14250	0,0116
flag1	Ruhe Hf	Geschlecht	-0,61754	-1,11064	-0,12444	0,0142
flagave	Diff. smax-E3 Hf	Alter	0,66738	0,02803	1,30673	0,0409
flagave	Diff. smax-E3 Hf	BMI	0,67970	0,04145	1,31795	0,0370
flagave	Diff. smax-E3 Hf	Geschlecht	0,66150	0,02297	1,30003	0,0425
ETlag1	Diff. smax-E3 RRs	Alter	-1,72486	-3,37182	-0,07791	0,0403

Tab. 4.42: Effektschätzer im REM-Modell „autoregressive“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

Die Ergebnisse für die kontinuierlichen Outcomes im Gesamtkollektiv konnten somit auch mithilfe der „Random effects“-Analyse bestätigt werden.

3.4 Ergebnisse des Multilevel models (MLM)

„Random intercept“ und „fixed slope“ für die Trend-Variable:

Dabei ergaben sich die gleichen signifikanten Effektschätzer, wie auch schon im GEE- und im REM-Modell (Tab. 4.43).

Wetterparameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
flag1	Ruhe Hf	-0,64050	-1,14128	-0,13972	0,01230
flag3	Diff. smax-E3 Hf	0,48426	0,00159	0,96693	0,04950
flagave	Diff. smax-E3 Hf	0,72898	0,08249	1,37547	0,02730

Tab. 4.43: Effektschätzer im MLM-Modell „fixed trend“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

„Random intercept“ und „random slope“ für die Trend-Variable:

Folgende Matrix stellt ein typisches Beispiel einer errechneten Varianz-Kovarianz-Matrix (G-Matrix) dar. Obwohl als Struktur „unstructured“ gewählt wurde, ergab sich dennoch eine

symmetrische Matrix.

$$\begin{matrix} 1,00 (\tau_{00}) & -0,49 (\tau_{01}) \\ -0,49 (\tau_{10}) & 1,00 (\tau_{11}) \end{matrix}$$

Eine negative Korrelation bei τ_{01} und τ_{10} bedeutet, dass Individuen mit hohem Intercept eine geringere Steigung (Slope) bezüglich des Trends haben als Individuen mit niedrigem Intercept.

Es ergab sich eine Bestätigung des bereits in den vorangegangenen Modellen (GEE und REM) gefundenen signifikanten Effekts der relativen Feuchte (lag1) auf die Herzfrequenz vor der Ergometrie (Tab. 4.44). Der Effekt der relativen Feuchte auf die Differenz des submaximalen Herzfrequenzwertes zum Erholungswert in der dritten Erholungsminute konnte in diesem Modell nicht validiert werden.

Wetter- parameter	Outcome	Effektschätzer	KI unten	KI oben	p-Wert
lag1	Ruhe Hf	-0,61166	-1,10832	-0,11500	0,01590

Tab. 4.44: Effektschätzer im MLM-Modell „random trend“ (Gesamtkollektiv) für kontinuierliche Outcomes.

Dennoch kann man insgesamt von einer sehr guten Reproduzierbarkeit der Effektschätzer für die kontinuierlichen Zielgrößen in allen drei Modellen (und ihren jeweiligen Sensitivitätsanalysen) sprechen.

V. Diskussion

1. Zusammenfassung und medizinische Relevanz der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

- ◆ Die Datenanalyse im **Gesamtkollektiv** zeigte, daß alle untersuchten meteorologischen Parameter außer dem Luftdruck die **ST-Streckensenkung** beeinflussen können. Sowohl eine um einen Interquartilsabstand (hier 9,4°C) niedrigere Lufttemperatur (lag1-3 und 4-day-average), als auch ein um einen Interquartilsrange (hier 6,2hPa) niedrigerer Wasserdampfdruck (lag2-3 und 4-day-average) und eine um einen Interquartilsabstand (hier 17,7°C) niedrigere Äquivalenttemperatur (lag1-3 und 4-day-average) erhöhten unabhängig voneinander das Risiko einer ST-Streckensenkung während der Ergometrie um etwa das Doppelte (Risikoanstieg für ST-Streckensenkung bei abfallenden Wetterparametern). Zu einer Erhöhung dieses Risikos um etwa 30 Prozent führte dagegen ein Anstieg in der relativen Luftfeuchtigkeit (lag0-1, 4-day-average) um einen Interquartilsabstand (hier 14%). Einige klinische Studien konnten zeigen, daß ST-Streckensenkung bei körperlicher Belastung nach akutem Myokardinfarkt ein wichtiger Prädiktor für Reinfarkte bzw. kardiale Mortalität ist (ACC/AHA: „Guidelines for Exercise Testing“, 1997, update 2002).
- ◆ Bei den kontinuierlichen Zielgrößen im **Gesamtkollektiv** zeigte sich überwiegend ein Einfluß der relativen Luftfeuchte auf die **Herzfrequenz** vor der Ergometrie (lag1) und auf die Differenz der Herzfrequenz zwischen submaximalem Wert und dritter Erholungsminute (lag3 und 4-day-average). Dabei führte ein Anstieg der relativen Feuchte um einen Interquartilsabstand (hier 14%) zu einem Abfall der Herzfrequenz vor der Ergometrie um 0,6 Schläge/Minute und zu einem Anstieg der Herzfrequenz-Differenz (submaximaler Wert – Wert der dritten Erholungsminute) um ebenfalls etwa 0,6 Schläge/Minute. Diese Veränderungen sind zwar statistisch signifikant, aber medizinisch nicht relevant.
- ◆ Im **Frauen-Stratum** zeigte sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein stärkerer Einfluß auf die Herzfrequenz vor der Ergometrie von Lufttemperatur (lag0-2 und 4-day-average), Wasserdampfdruck (lag0) und Äquivalenttemperatur (lag0-1 und 4-day-average). Eine Zunahme der Wetterparameter um einen Interquartilsabstand führte hier zu einer medizinisch relevanten Zunahme der **Herzfrequenz** um 3-4 Schläge/Minute. Ein solcher Anstieg in den Wetterparametern Lufttemperatur (lag0), Wasserdampfdruck (lag0-1) und Äquivalenttemperatur (lag0) hatte auch einen Abfall der Differenz von etwa 3 Schlägen/Minute der submaximalen Herzfrequenz und der Herzfrequenz in der dritten Erholungsminute zur Folge. Außerdem hatte der Anstieg um einen Interquartilsrange in diesen Wetterparametern (lag0-1, lag3, 4-day-average) bei den Frauen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für **ventrikuläre Extrasystolen** sowohl während als auch nach

der Ergometrie zur Folge. Die Frauen reagierten somit mit anderen Parametern und auch auf andere Weise (Risikoanstieg für Arrhythmien bei ansteigenden Wetterparametern) auf Veränderungen in der Meteorologie als die Männer. Nach DeBusk et al. (1980) sind belastungsinduzierte Extrasystolen nach akutem Herzinfarkt jedoch kein geeigneter Prädiktor für erneute kardiale Ereignisse. Von Hartikainen et al. (1996) jedoch werden ventrikuläre Extrasystolen bzw. ventrikuläre Tachykardie („runs“) als Prädiktoren für den nicht-arrhythmischen bzw. arrhythmischen Herztod von Patienten nach einem überlebten Herzinfarkt angesehen.

- ◆ Bei den **Männern**, die etwa 90% der Studienpopulation darstellten, glichen die Ergebnisse denen des Gesamtkollektivs.
- ◆ In der **Altersklasse** der unter 45-jährigen und in der über 60-jährigen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Luftdruck (lag0-3) und **diastolischem Blutdruck**, der in Größe und Richtung jedoch nicht konsistent war und somit physiologisch keine Relevanz besitzen dürfte. So nahm der diastolische Blutdruck in Ruhe bei den Jüngeren mit Zunahme des Luftdrucks um einen Interquartilsabstand um gut 1mmHg ab, in der älteren Gruppe dagegen nahm er um etwa 0,7mmHg zu. In der mittleren Altersklasse der 45-60-jährigen dagegen tritt der Effekt von Lufttemperatur (lag0-1 und 4-day-average) und Äquivalenttemperatur (lag1) auf die Differenz der submaximalen **Herzfrequenz** und der Herzfrequenz in der dritten Erholungsminute in den Vordergrund. Ein Anstieg der Wetterparameter um einen Interquartilsrange führte hier zu einem geringen Absinken dieser Differenz um 1-2 Schläge/Minute. Bei den dichotomen Outcomes zeigten sich in der „jüngsten“ und in der „ältesten“ Altersgruppe nur wenige Effekte, dagegen konnten in der mittleren Altersgruppe, die 54% des Gesamtkollektivs ausmachte, vergleichbare Effekte wie im Gesamtkollektiv bzgl. der **ST-Streckensenkung** gefunden werden.
- ◆ Die beiden **Body mass index-Strata** unter 25 kg/m² (Normalgewicht) und über 30 kg/m² (Adipositas Grad II und III) zeigten bei einer Zunahme des Luftdrucks um einen Interquartilsabstand eine kaum relevante Abnahme der Differenz zwischen submaximaler Stufe und der dritten Erholungsminute bezüglich des **diastolischen Blutdrucks** um etwa 1-3mmHg. Bei den Normalgewichtigen, die etwa 40% des Gesamtkollektivs ausmachten, waren die gleichen Effekte bzgl. der **dichotomen Outcomes** zu erkennen wie im Gesamtkollektiv, in den beiden anderen Untergruppen dagegen nicht. In der Gruppe der leicht adipösen Patienten zeigte sich ein Zusammenhang von Luftdruck (lag1-2 und 4-day-lag) und relativer Luftfeuchte zu einer kleinen, nicht medizinisch relevanten Differenz der **Herzfrequenz** bei submaximaler Belastung und während der dritten Minute der Erholungsphase, wobei ein Anstieg des Luftdrucks bzw. ein Abfall in der relativen Feuchte um jeweils einen Interquartilsabstand zu einem Absinken dieser Differenz um etwa 0,7 Schläge pro Minute führte.
- ◆ Durch Hinzunahme von Wechselwirkungstermen in das GEE-Modell konnten keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

- ◆ Die Ergebnisse bezüglich der kontinuierlichen Outcomes wurden durch den Vergleich der drei unterschiedlichen Modellrechnungen GEE, REM und MLM genauer untersucht. Die berechneten Effektschätzer konnten in allen Modellen und Sensitivitätsanalysen sehr gut reproduziert werden.
- ◆ Die in den Modellen verwendeten Confounder-Variablen Trend, Uhrzeit der Ergometrie und Saison des Rehabeginns (Monat) waren in den meisten analysierten Fällen signifikant bis hoch signifikant, was zeigt, daß ein Einbeziehen dieser Variablen in die Analyse durchaus gerechtfertigt war.
- ◆ Die Ergebnisse, die aus den relativ einfachen „Vor-Analysen“ gewonnen werden konnten und aus denen hervorgeht, daß die Tage, an denen ST-Senkungen auftraten im Vergleich zu den Tagen, an denen keine ST-Senkungen auftraten, signifikant niedrigere Temperaturen, niedrigeren Wasserdampfdruck, höhere relative Feuchte und niedrigere Äquivalenttemperaturen aufweisen (Gesamtkollektiv), passen gut zu den in den obigen drei Modellen gewonnenen Erkenntnissen. Gleiches gilt auch für den Vergleich der Tage mit ventrikulären Extrasystolen (während und nach der Ergometrie) im Kollektiv der Frauen. Hier bestätigt sich, daß Tage mit ventrikulären Extrasystolen höhere Lufttemperatur, höheren Wasserdampfdruck und höhere Äquivalenttemperatur aufweisen. Auch in den einfachen Voranalysen zeigte sich ein Überwiegen der signifikanten Ergebnisse in den Analysen der dichotomen Outcomes im Vergleich zu den kontinuierlichen Zielgrößen.
- ◆ Durch die Anwendung klarer statistischer Analysemethoden an einem großen Personenkollektiv wurde der Vorwurf der Unwissenschaftlichkeit und Unseriosität, welcher der Beschäftigung mit der Wetterfühligkeit oft anhaftet, entkräftet.

Aus obigen Ergebnissen ergibt sich bezüglich der in Kapitel II aufgestellten Hypothesen:

1. Die Wetterparameter weisen bei den untersuchten Rehapatienten eindeutig einen Einfluß auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die elektrophysiologischen Abläufe im Herzen auf. Die größten Effekte traten in Hinblick auf EKG-Veränderungen auf. Bei kühleren Temperaturen konnte im Männerstratum ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für ST-Streckensenkung (im Allgemeinen ein Indikator für myokardiale Ischämie; ACC/AHA, 1997) während körperlicher Belastung festgestellt werden. Die weiblichen Patienten dagegen zeigten bei höheren Temperaturen einen Anstieg der Ruhe-Herzfrequenz um 3-4 Schläge/Minute und ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ventrikuläre Extrasystolen.
2. Lufttemperatur, Wasserdampfdruck und folglich auch das Kombinationsmaß Äquivalenttemperatur zeigen etwa gleich große Einflüsse.
3. Die beobachteten Effekte treten zum Teil sofort, zum Teil verzögert auf.
4. Aufgrund der Analyseergebnisse ist anzunehmen, daß das untersuchte Kollektiv, vorgeschädigt durch die zugrunde liegenden Herzerkrankungen und bedingt durch seine Altersstruktur, besonders sensibel auf die Wetterreize reagierte.

5. Frauen reagieren mit anderen Leistungs- und EKG-Parametern auf die untersuchten Wetterelemente.
6. Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten lassen kein deutliches Reaktionsmuster erkennen.
7. Unterschiede im Body mass index lassen ebenfalls kein deutliches Reaktionsmuster erkennen.

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse sollen Hinweise auf bestehende Assoziationen zwischen meteorologischen Parametern und körperlicher Leistungsfähigkeit von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen geben, können jedoch nicht vorschnell als Beweise für kausale Zusammenhänge interpretiert werden.

Medizinische Relevanz:

Die untersuchten **kontinuierlichen Zielgrößen** Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe (vor Beginn der Ergometrie) bzw. ihre Differenzwerte (submaximal – dritte Erholungsminute) zeigten überwiegend kleine, signifikante, aber nicht medizinisch relevante Effekte. Eine Ausnahme bildete hier nur die Reaktion der Herzfrequenz in Ruhe auf höhere Temperaturen im Stratum der weiblichen Patienten. Bei den **dichotomen Zielgrößen** wurden dagegen wesentlich stärkere Effekte beobachtet. Eine Verdopplung des Risikos einer ST-Streckensenkung im Stratum der Männer ist diversen klinischen Studien nach zu urteilen für die Prognose von Patienten nach akutem Myokardinfarkt von hoher Relevanz. Theroux et al. (1979) konnten in ihrer Studie mit 210 Patienten zeigen, daß 27% der Patienten, die bei der Laufbandergometrie kurz vor ihrer Entlassung eine ST-Veränderung aufwiesen, innerhalb eines Jahres verstarben. Bei der Patientengruppe ohne vorangegangene ST-Veränderungen im Laufband-Test waren dies nur 2,1%. Speziell bei der Zielgröße „plötzlicher Herztod“ lag dieses Verhältnis bei 15,6% (mit ST-Veränderung) zu 0,7% (ohne ST-Veränderung). Auch DeBusk et al. (1980) führten an 200 Patienten drei Wochen nach einem unkomplizierten Herzinfarkt einen Belastungstest durch. Im Follow-up von 2 Monaten beobachteten sie bei 6% der Patienten erneute kardiale Events. Dabei zeigten sich in der Gruppe, in welcher im Belastungstest zuvor eine ST-Veränderung beobachtet wurde, bei 15% solche Events, in der Gruppe ohne ST-Veränderung im Belastungstest nur bei 3%. Aus einer Meta-Analyse von Shaw et al. (1996) über klinische Studien (eingeschlossen wurden Studien mit postmyokardialen Patienten von 1980 bis 1995, die innerhalb sechs Wochen nach ihrem Infarkt Belastungstests unterzogen wurden und ein Follow-up mit Zielgrößen wie Reinfarkt oder kardiale Mortalität innerhalb eines Jahres aufwiesen) wird ersichtlich, daß einige (jedoch nicht alle) Studien der belastungsinduzierten ST-Senkung eine wichtige Rolle in der Prädiktion von erneuten kardialen Events zusprechen. Eine weitere Meta-Analyse (Froelicher et al., 1987) wertet die ST-Streckensenkung bei Belastung allerdings nur als Prädiktor für inferior-posterior-Herzinfarkte. Moss et al. (1993) zeigten an 936 postmyokardialen Patienten ein nicht-signifikantes Hazard Ratio von 1,13 für ST-Streckensenkung allein als Prädiktor von weiteren kardialen Ereignissen, für die ST-Streckensenkung in Kombination mit einer reduzierten Belastungsdauer jedoch ein signifikantes Hazard Ratio von 3,4.

Auch im Stratum der Frauen konnten in dieser Arbeit bezüglich des zwei- bis dreifach erhöhten Risikos der ventrikulären Extrasystolen relevante EKG-Veränderungen als Reaktion auf meteorologische Veränderungen festgestellt werden. Die Relevanz bezüglich dieser Zielgröße als valider Prädiktor für erneute kardiale Events ist allerdings in der Literatur umstritten (DeBusk et al., 1980 und Hartikainen et al., 1996).

2. Potentielle Mechanismen

Prinzipiell wären verschiedene Hypothesen zum Ablauf der Reaktionen des Körpers auf die veränderten Wetterparameter denkbar. Dabei handelt es sich im Folgenden zum Teil um heuristische Ansätze, zum Teil um schon nachgewiesene Zusammenhänge, die zumindest Bruchstücke der ablaufenden Reaktionen erklären könnten.

Niedrige Lufttemperaturen:

- ◆ Die Assoziation von **kalttem Wetter** mit der Zunahme eines kardiovaskulären Risikos läßt sich durch die Stimulation der **Kälterezeptoren** in der Haut und damit des sympathischen Nervensystems erklären. Der Katecholaminspiegel steigt an, es folgen Vasokonstriktion, Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Zunahme des zentralen Blutvolumens. Das dabei eventuell angestiegene Schlagvolumen steigert die Herzarbeit. Der zusätzliche Sauerstoffbedarf ruft bei den bereits beeinträchtigten Patienten eine Ischämie hervor oder verstärkt eine bereits bestehende Ischämie. Dies resultiert in Symptomen wie ST-Streckensenkung oder Angina pectoris und kann zum Herzinfarkt führen (Schuh, 2003).
- ◆ Nachgewiesen werden konnte auch ein signifikanter Anstieg des **Fibrinogens** und des **Faktor VII Plasma-Wertes** als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor für ältere Menschen während **Kälte**. Die Winter-Sommer-Differenzen dieser beiden Werte sollen ursächlich für einen Anstieg des Risikos ischämischer Herzkrankheit im Winter in Höhe von 15% (Fibrinogen) bzw. 9% (Faktor VII) sein - möglicherweise durch eine Akute Phase Reaktion hervorgerufen durch Infekte in den Atemwegen (Woodhouse et al., 1994). Verminderte körperliche Aktivität und eine Änderung der Eßgewohnheiten im Winter beeinflussen die Beziehung zusätzlich.
- ◆ In einer Studie mit **Kälte-toleranten und Kälte-intoleranten** Patienten mit Angina pectoris wurde die Rolle von **Katecholaminen** untersucht (Marchant et al., 1994). Die Probanden mußten eine Ergometrie einmal bei 6°C und einmal bei 25°C absolvieren. Dabei konnte gezeigt werden, daß der Norepinephrinspiegel bei allen Probanden in der kälteren Umgebung um 139% stieg. Die Kälte-intoleranten Probanden jedoch zeigten in der kalten Umgebung einen steileren Herzfrequenzanstieg während der Ergometrie und entwickelten zusätzlich eine Ischämie und Angina pectoris. Sharma et al. (1990) untersuchten Normotoniker und Hypertoniker in bezug auf saisonale Veränderungen des Blutdrucks und der Körperflüssigkeitsverluste. Es zeigte sich, daß in beiden Gruppen im Winter sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck signifikant erhöht war,

obwohl die Hypertoniker einen signifikant höheren Medikamentenkonsum in der gleichen Zeit hatten. In beiden Gruppen lag das Plasma-Level und die im Urin ausgeschiedene Menge an **Norepinephrin und Epinephrin** im Winter signifikant höher. Auch die im Urin ausgeschiedene Menge an Natrium und Kalium war im Winter signifikant erhöht. In Assoziation mit der Lufttemperatur ergab sich bezüglich dieser Parameter ein negativer Zusammenhang. Die Autoren sind der Meinung, daß Lufttemperaturveränderungen über die Haut einen sympathischen Reflex auslösen, der bei Kühle umso stärker ausfällt. Grundlage für diese Hypothese ist der Anstieg des Norepinephrins im Plasma und die Ausscheidung von Katecholaminen und seinen Metaboliten im Urin, die zuverlässige Marker für eine sympathische Aktivität des Nervensystems darstellen. Der Anstieg der Salzausscheidung mit dem Urin ist dabei ein Zeichen für eine Überlastung des Körpers mit Natrium und Kalium, was zum Anstieg des Blutdrucks bei Normo- als auch bei Hypertonikern führen kann.

- ◆ Um die Assoziationen zwischen **Lufttemperatur** und Risikofaktoren für ischämische Reaktionen zu untersuchen, wurde die „Caerphilly prospective study“ von Elwood et al. (1993) durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß ein Abfall von 16°C mit einem Blutdruckanstieg von 3-5mmHg, einer niedrigeren **HDL-Cholesterin-Konzentration** (Abfall um 0,08mmol/l) und einem Anstieg von **Fibrinogen** um 0,34g/l verbunden ist. Zusätzlich stieg auch das α_2 -Makroglobulin (ein Protein, das die Fibrinolyse verhindert), die Anzahl der Blutplättchen (um 30% der Standardabweichung) und die Sensitivität der Plättchen des gesamten Blutes gegenüber Adenosindiphosphat. Diese Effekte auf die Hämostase erklären zusammen mit dem beobachteten Blutdruckanstieg einen großen Teil der erhöhten Ischämie-Fälle bei kalten Temperaturen. Dabei wird von den Autoren angenommen, daß der Temperatur-Effekt etwa halb so groß ist, wie der Effekt durch den Risikofaktor Rauchen. Auch andere Forschungsgruppen können ähnliche Ergebnisse aufweisen. Rose (1961) und Kunes et al. (1991) zeigten eine Assoziation zwischen niedrigen Lufttemperaturen und einem Blutdruckanstieg. Der Effekt auf die Blutlipide dagegen ist ungeklärt, denn Stout und Crawford (1991) fanden keinen Effekt im Cholesterol oder den Triglyceriden. Die hämostatischen Effekte der Lufttemperatur dagegen sind die interessantesten Assoziationen in bezug auf die Entstehung von Ischämien. Sowohl Tromp (1972) als auch Keatinge et al. (1984) konnten eine Assoziation zwischen Saison und Fibrinogen bzw. zwischen niedrigen Temperaturen und einem Anstieg der Blutplättchen, der Neutrophilen und der Blutviskosität zeigen. Der relevante Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Fibrinogen und ischämischen Events ist mittlerweile hinreichend erforscht worden (Yarnell et al., 1991 und Ridker et al., 1991).
- ◆ Da in den Wintermonaten in der Regel hoher **Luftdruck** und Kaltluftzufuhr gekoppelt sind, wäre prinzipiell auch folgendes Szenario denkbar. Unter dem Luftdruck stellt man sich die Gewichtskraft einer auf die Körperfläche drückenden, darüber liegenden Luftsäule vor. Aus diesem Grund ist es plausibel, daß sich bei hohem Luftdruck die Blutgefäße der äußeren Körperschichten zusammenziehen (**Vasokonstriktion**). Dies

wiederum ruft eine verminderte Durchblutung der Peripherie hervor, weshalb durch das Herz mehr Blut fließen kann. Da nur die notwendige Versorgung der Organe mit Sauerstoff weiter aufrecht erhalten werden muß, kann folglich das Herzminutenvolumen, also die Blutmenge, die in einer Minute aus dem Herzen gepumpt wird, verringert werden. Da das Herzminutenvolumen von Blutdruck und Herzfrequenz abhängt, kann es nur verringert werden, wenn mindestens einer der beiden Faktoren absinkt. Das bedeutet, daß entweder der Druck des Blutes beim Durchfluß des Herzens gesenkt werden oder das Herz langsamer schlagen kann. Die durch das Herz gepumpte Blutmenge fällt somit ab und gewährleistet trotzdem, aufgrund der verminderten Gefäßdurchblutung, weiterhin eine ausreichende Versorgung der übrigen Organe. Auch eine Studie von Dockery et al. (1999) stellte eine inverse Assoziation zwischen Herzfrequenz und Luftdruck her, wenn auch die beobachteten Effekte zwar statistisch signifikant, aber nur sehr klein waren. In der vorliegenden Studie allerdings konnte dies nicht nachgewiesen werden. Bei den Frauen ergab sich ein Anstieg der Herzfrequenz mit einem Anstieg der Wetterparameter, bei den Männern konnte eine solche Assoziation überhaupt nicht festgestellt werden. In der Altersgruppe der unter 45-jährigen nahm zwar der diastolische Blutdruck mit einem Anstieg des Luftdrucks signifikant ab, jedoch erhärtete sich dieser Zusammenhang in den anderen Altersgruppen nicht. Auch besteht generell die Meinung, daß sich der Kreislauf, insbesondere der diastolische Blutdruck, passiver als das Herz verhält und somit die Anpassungserscheinungen bei Belastung geringer sind (Badtke, 1995). Eine Reaktion des systolischen Blutdrucks konnte überhaupt nicht festgestellt werden. Das Herzminutenvolumen jedoch in obiger Hypothese hängt nicht vom diastolischen sondern vom systolischen Blutdruck ab. So ist diese Theorie für die vorliegende Studie wohl nicht als Erklärungsansatz brauchbar.

- ◆ Die Angabe des **Dampfdrucks** bedeutet für die feuchte Luft, daß der Partialdruck des in der Luft enthaltenen Wasserdampfes getrennt vom Partialdruck der trockenen Luft betrachtet wird. Nimmt der Dampfdruck niedrige Werte an (wie dies häufig während Hochdruckwetterlagen im Winter und an kalten Tagen zu verzeichnen ist), ist die Luft noch weit von einer Sättigung entfernt, kann also noch verdunstendes Wasser aufnehmen. Der bei sportlicher Betätigung zur Kühlung des Organismus produzierte **Schweiß** auf der Haut kann bei niedrigem Dampfdruck somit besser aufgenommen werden. Da der Schweiß aus im Körper enthaltenen **Elektrolyten** und Wasser besteht, verschwinden genau diese Bestandteile in übermäßigem Maße aus dem Blut, wenn der Dampfdruck niedrig ist. Um das aus diesem Grund „dicker“ gewordene Blut (erhöhte Blutviskosität) in gleicher Weise wie das zuvor noch dünnflüssigere Blut durch den Körper zu pumpen, muß die Herztätigkeit erhöht werden, da die Effizienz der Herztätigkeit unter der veränderten Blutzusammensetzung leidet. Die ansteigende Schlagfrequenz drückt sich in einem höheren Herzfrequenz-Wert aus und kann zu einer Überlastung des Herzmuskels, erhöhtem Sauerstoffbedarf und zu Hämokonzentration führen. Der zusätzliche Bedarf an Sauerstoff kann dann bei Patienten, deren koronare Zirkulation bereits beeinträchtigt ist, eine Ischämie hervorrufen bzw. verstärken, die Angina pectoris bzw. einen Herzinfarkt verursacht. Die **Hämokonzentration** kann besonders bei älteren Menschen mit

Atherosklerose eine koronare und zerebrale Thrombose zur Folge haben (Donaldson et al., 2003). Auch wenn der Körper nicht schwitzt, hat der Wasserdampfdruck einen entscheidenden Einfluß auf unseren Organismus. Zwar haben wir kein darauf spezialisiertes Sinnesorgan, aber die von den oberen Luftwegen zu erbringende Befeuchtungsleistung bei jedem Atemzug (Befeuchtung auf 100% Luftfeuchtigkeit durch die Schleimhäute) und die insensible, ohne Beteiligung der Schweißsekretion erfolgende Wasserabgabe an die Umgebung (perspiratio insensibilis) ist eine Funktion der absoluten Feuchte und damit des Wasserdampfdrucks. Auf beiden Wegen der Wasserabgabe wird reines Wasser ohne begleitende Elektrolyte verdunstet, im Gegensatz zur Abgabe über Schweiß. Auf diese Weise kommt es in trockener Luft zu einem, meist völlig unterschätzten, Feuchtigkeitsdefizit, was zu einer Beeinflussung des Hämatokrits führen kann. Das bedeutet, daß jede Änderung des äußeren hygrischen Milieus einen Eingriff in das empfindlich regulierte, innere osmotische Gleichgewicht darstellt. Je nach dem atmosphärischen Dampfdruck ändert sich so die Relation zwischen dem Verlust von Wasser und Elektrolyten. Zwangsläufig muß die hormonelle Steuerung der Nierenfunktion ausgleichend eingreifen (vegetative Regulationen), die auch auf andere Funktionskreise ausstrahlt, zum Beispiel auf die Herztätigkeit und damit auf die Herzfrequenz (Dirnagl, 1989). Diese Regulationen sind allerdings zusätzlich von Konstitution und Kondition des Individuums abhängig, weshalb keine einheitlichen Reaktionen erwartet werden können (Dirnagl, 1983). So zeigt sich auch im Kollektiv der Frauen ein Anstieg der Herzfrequenz mit einem Anstieg des Wasserdampfdruckes assoziiert – im Widerspruch zu angeführter Hypothese.

- ◆ Interessant sind in Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Arbeit die **Pathomechanismen des plötzlichen Herztodes** („Sudden Death“). Der Herztod ist die Folge eines komplexen Zusammenspiels zwischen dem autonomen Nervensystem (Steuersystem), welches das kardiovaskuläre System kontrolliert, dem myokardialen Substrat (motorische Funktion, „Pumpeinheit“), also dem Zustand des Myokards, und der myokardialen Vulnerabilität (Toleranzbereich), die zu einer Arrhythmogenese oder einer ischämischen Reaktion führen kann (Zareba et al., 2001). Diese drei Komponenten bilden das sogenannte „Cardiac Death Triangle“ (Abb. 5.1).

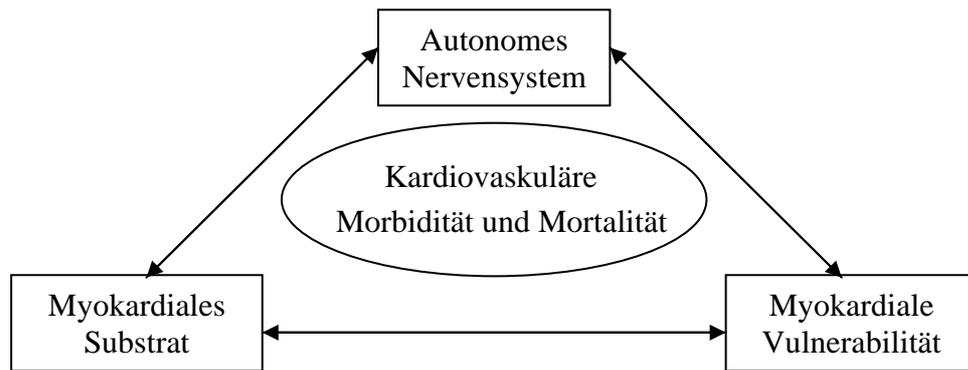


Abb. 5.1: Faktoren, die zu kardialer Morbidität und Mortalität beitragen („Cardiac Death Triangle“) (Zareba et al., 2001).

Folgende EKG-Parameter reflektieren dabei die Faktoren der drei Bestandteile:

Autonomes Nervensystem	Myokardiales Substrat	Myokardiale Vulnerabilität
<ul style="list-style-type: none"> • Herzratenvariabilität (Zeit- und Frequenz-Domäne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie der linken Kammer • QRS-Dauer und Morphologie • QT-Intervalldauer • QT-Dispersion • T Welle (Hauptkomponentenanalyse) • Belastungsbedingte ST-Streckensenkung 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Komplexität ventrikulärer Extrasystolen • ST-Segment-Veränderungen • Verhältnis QT zu RR • Variabilität der QT-Zeit und der T-Welle • Alternierende T-Welle

Tab. 5.1: Nichtinvasive EKG-Parameter, die zu einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes beitragen (Zareba et al., 2001).

Das autonome Nervensystem kontrolliert die Herzfunktion über ein konstantes Zusammenspiel von sympathischer und parasympathischer Aktivität. Eine Verminderung der Herzratenvariabilität spiegelt ein Ungleichgewicht zwischen diesen beiden Systemen wieder und führt so zu einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse, speziell bei Herzinfarkt-Überlebenden. Veränderungen im myokardialen Substrat, wie Verletzungen am Herzen, Ischämie oder Hypertrophie können zu einer erhöhten Morbidität und häufig zu fatalen kardialen Ereignissen führen. Diese Substrat-Veränderungen können an signifikanten Veränderungen im EKG erkannt werden: die P-Welle und der QRS-Komplex stehen dabei für die Aktivierung (Depolarisation) der Kammern und Vorhöfe, das QT-Interval, das ST-Segment und die T-Welle beschreiben dagegen Aspekte der Kammer-Deaktivierung (Repolarisation). Die myokardiale Vulnerabilität beinhaltet die Idee, daß bestimmte Personen unerwünschte kardiale Ereignisse mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen als andere, basierend auf ihrer Empfänglichkeit bezüglich Arrhythmien, transitorischer Ischämie oder ihres dynamischen Repolarisationsverhaltens (Zareba et al., 2001).

Im Allgemeinen ist jede Art von **Streß** in der Lage, die sympathische Aktivität zu steigern, so das myokardiale Substrat zu verändern und folglich die myokardiale Vulnerabilität zu erhöhen. Dies kann zu ventrikulärer Tachyarrhythmie, Verstärkung von Ischämie und Herzversagen bzw. Herztod führen. Denkbar wäre, daß Veränderungen in den meteorologischen Gegebenheiten, wie hier gezeigt in kühle Richtung, ein ausreichender Streßfaktor wären, um als **Trigger** diese Kette von Ereignissen auszulösen. Suszeptible Personen wie ältere Menschen, Patienten mit Herzerkrankungen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sind dafür speziell prädisponiert (Zareba et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurden basierend auf Tabelle 5.1 das myokardiale Substrat und die myokardiale Vulnerabilität anhand der **ST-Streckensenkung** während der Fahrradergometrie bzw. der **ventrikulären Extrasystolen** während und nach der Ergometrie untersucht. Die Senkung der ST-Strecke im EKG steht dabei als reliabler Marker für eine Ischämie, das heißt für eine mangelnde Sauerstoffversorgung des Herzmuskels bei Patienten mit Herzerkrankungen (Gillmann, 1984). Die ventrikulären Extrasystolen können von allen Teilen der Herzmuskulatur ausgehen und führen zur vorzeitigen Kontraktion der beiden Kammern. Wie bereits in Kapitel V.1 beschrieben, werden in der Literatur sowohl die ST-Streckensenkung, als auch die ventrikulären Extrasystolen als Prädiktoren für erneute kardiale Ereignisse angesehen. Somit stellt das erhöhte Risiko für ST-Streckensenkung bei Männern und das erhöhte Risiko für ventrikuläre Extrasystolen bei Frauen bei Veränderungen der meteorologischen Parameter eine Verbindung zwischen erhöhter Morbidität und Mortalität aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen an Tagen mit vom Durchschnitt abweichenden Wetterparametern dar.

- ◆ Insgesamt fällt auf, daß **Frauen und Männer** vollkommen unterschiedliche Reaktionen auf die meteorologischen Parameter zeigen, obwohl diese in beiden Strata ähnlich verteilt waren (vgl. Tab. 4.5). Bei den Männern ist es hauptsächlich die **ST-Streckensenkung** bei niedrigeren Lufttemperaturen und niedrigem Wasserdampfdruck, bei den Frauen dagegen führen vor allem höhere Temperaturen und höherer Wasserdampfdruck zu einer gesteigerten Ruhe-Herzfrequenz und zu einem höheren Risiko ventrikulärer Extrasystolen. Es ist zwar aus der Literatur bekannt (vgl. Kapitel I.2.3), daß Frauen stärker und zum Teil mit anderen Symptomen auf das Wetter reagieren, die gegenläufige Reaktion jedoch bezüglich der Wetterparameter kann zu diesem Zeitpunkt nicht erklärt werden. Eine Studie von Graham (1988) konnte allerdings ebenfalls einen Unterschied von Männern und Frauen auf **Kältestreß** finden. Der Veröffentlichung kann entnommen werden, daß diverse Wissenschaftler es für durchaus plausibel halten, daß Männer und Frauen einen sexuellen Dimorphismus in bezug auf die Thermoregulation aufweisen aufgrund des Körperfettgehalts, seiner Verteilung an der Körperoberfläche und seinem Anteil am Gesamtgewicht. Frauen zeigten in einem Versuch mit körperlicher Betätigung niedrigere metabolische Raten und eine verstärkte Abkühlung des Körpers. Auch gegenüber kaltem Wasser sind sie weniger sensitiv als Männer. Bei kalter Luft reagieren

Männer mit Bradykardie und einem ansteigenden Schlagvolumen, wohingegen Frauen keinerlei Anpassungsreaktionen in diesen Parametern zeigen. Die Beobachtungen können nicht allein durch die obigen Vermutungen bezüglich des Körperfettgehalts erklärt werden, unterstützen aber das Konzept, daß es eine geschlechtsspezifische Reaktion auf Kältestreß gibt. Vorstellbar ist somit, daß Frauen mit anderen Zielparametern auf die Wetterparameter reagieren, deren Deutung allerdings mehr oder weniger in die gleiche Richtung führen wie bei den Männern. Sowohl die ST-Streckensenkung, die einen Hinweis auf ein sich verengendes Gefäß bzw. einen Koronarspasmus während des Belastungs-EKGs gibt, als auch die ventrikulären Extrasystolen, welche die Effektivität der Blutversorgung während und nach dem EKG erheblich beeinträchtigen, sind gerade bei diesem Patientenkollektiv, das überwiegend kurz nach dem Herzinfarkt die Rehamaßnahme absolvierte, mögliche Vorboten für neue Herzattacken (Re-Infarkte). Möglich wäre auch, daß bei den Männern die Lufttemperatur erst beim Überschreiten eines Grenzwertes starken Einfluß auf den Zustand des Organismus nimmt, dieser aber bei dem Datenmaterial dieser Arbeit selten deutlich überschritten wurde, da die Rehamaßnahme an der im allgemeinen kühleren und windigeren Ostsee durchgeführt wurde.

Höhere Lufttemperaturen:

- ◆ Möglich wäre bei den **Frauen** im Zusammenhang mit **Lufttemperatur-** und Herzfrequenzanstieg allerdings auch eine einfache kompensatorische **Kreislaufreaktion**. Bei steigender Temperatur fällt der Blutdruck und um den Kreislauf, also das Herzminutenvolumen, aufrecht zu erhalten, muß die Herzfrequenz zur Kompensation ansteigen. Dies wäre insbesondere bei den Frauen eine geeignete Erklärung, da Frauen im allgemeinen einen labileren Kreislauf haben und speziell ältere Frauen im Durchschnitt weniger trainiert sind als gleichaltrige Männer, was zum Teil auf der in dieser Altersgruppe sicher noch weit verbreiteten Rollenteilung (Frau: Hausarbeit, Mann: berufstätig, oftmals mit körperlichen Arbeit) beruhen könnte.

Allgemeine Veränderungen von meteorologischen Parametern:

- ◆ Eine Untersuchung der **ST-Streckensenkung** während submaximaler Belastung durch eine **Fahrradergometrie** in der sogenannten ULTRA-Studie (Pekkanen et al., 2002) erbrachte in Assoziation mit einer erhöhten **Partikel-Luftverschmutzung** (feine und ultrafeine Partikel) zwei Tage vor dem Belastungstest ebenfalls Odds Ratios in der gleichen Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit. Auch die verzögerte Struktur der ST-Senkung kann in Assoziation mit den meteorologischen Daten als vergleichbar angesehen werden. Signifikante Ergebnisse ergaben sich bei den Männern für einen Abfall der Lufttemperatur, des Wasserdampfdrucks und der Äquivalenttemperatur für lag1-lag3 (ein bis drei Tage vor der Ergometrie) und das 4-Tage-Mittel, nicht jedoch für den aktuellen Tag.

Bei Patienten mit implantierten Cardioverter Defibrillatoren wurde ein Anstieg der potentiell lebensbedrohlichen **Arrhythmien** (festgestellt über die Anzahl der therapeutischen Interventionen durch den implantierten Defibrillator) in Zusammenhang

mit **Luftpartikeln und Gasen** festgestellt (Peters et al., 2000). Auch hier war die Reaktion auf die Exposition (Luftverschmutzung) um zwei Tage verzögert und die Odds Ratios lagen in einer vergleichbaren Größenordnung zu denen in der vorliegenden Arbeit. Das Risiko für ventrikuläre Extrasystolen war allerdings in dieser Studie nur bei Frauen und hier bereits mit einem Anstieg von Lufttemperatur, Wasserdampfdruck und Äquivalenttemperatur am aktuellen Tag, aber auch am Vortag (lag1), drei Tage vorher (lag3) und mit dem 4-Tage-Mittel, nicht jedoch mit lag2 assoziiert. Denkbar wäre allerdings, daß der Unterschied geschlechtsbedingt ist, da in der Studie von Peters et al. nur das gemischte Kollektiv analysiert wurde.

Diverse Studien (u.a. Creason et al., 2001; Liao et al., 1999; Gold et al., 2000, Henneberger et al., 2003; Peters et al., 1999 und Pope et al., 1999) konnten einen Einfluß von **partikulären und gasförmigen Luftschadstoffen** auf alle drei Bereiche des „Cardiac Death Triangle“ nachweisen und so einen möglichen Erklärungsansatz für die beobachtete erhöhte Zahl an Krankenhauseinweisungen und die gesteigerte Morbidität und Mortalität bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen an Tagen mit hoher Luftschadstoffbelastung zur Diskussion stellen. Bei all diesen Studien hatten meteorologische Parameter wie Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck bei der Modellierung des Confoundermodells einen entscheidenden Einfluß auf die berechneten Effektschätzer. Aus diesem Grund ist es durchaus denkbar, daß auch **ein von den Luftschadstoffen unabhängiger Einfluß des Wetters** auf die drei Komponenten des Dreiecks bzw. auf einzelne EKG-Parameter, die stellvertretend dafür stehen (vgl. Tab. 5.1), vorhanden ist. Prinzipiell wäre allerdings gerade bei der Lufttemperatur denkbar, daß die gefundenen Effekte auf einer Assoziation zwischen Luftschadstoffen und Temperatur beruhen und somit den Belastungen durch die Umweltverschmutzung zuzuschreiben sind. Bei winterlichen Inversionen (Anstieg der Lufttemperatur mit der Höhe und somit verhinderter vertikaler Luftaustausch) zum Beispiel liegt meist ein gleichzeitiges Auftreten von hoher Schadstoffkonzentration und niedrigen Lufttemperaturen vor (Abb. 5.2).

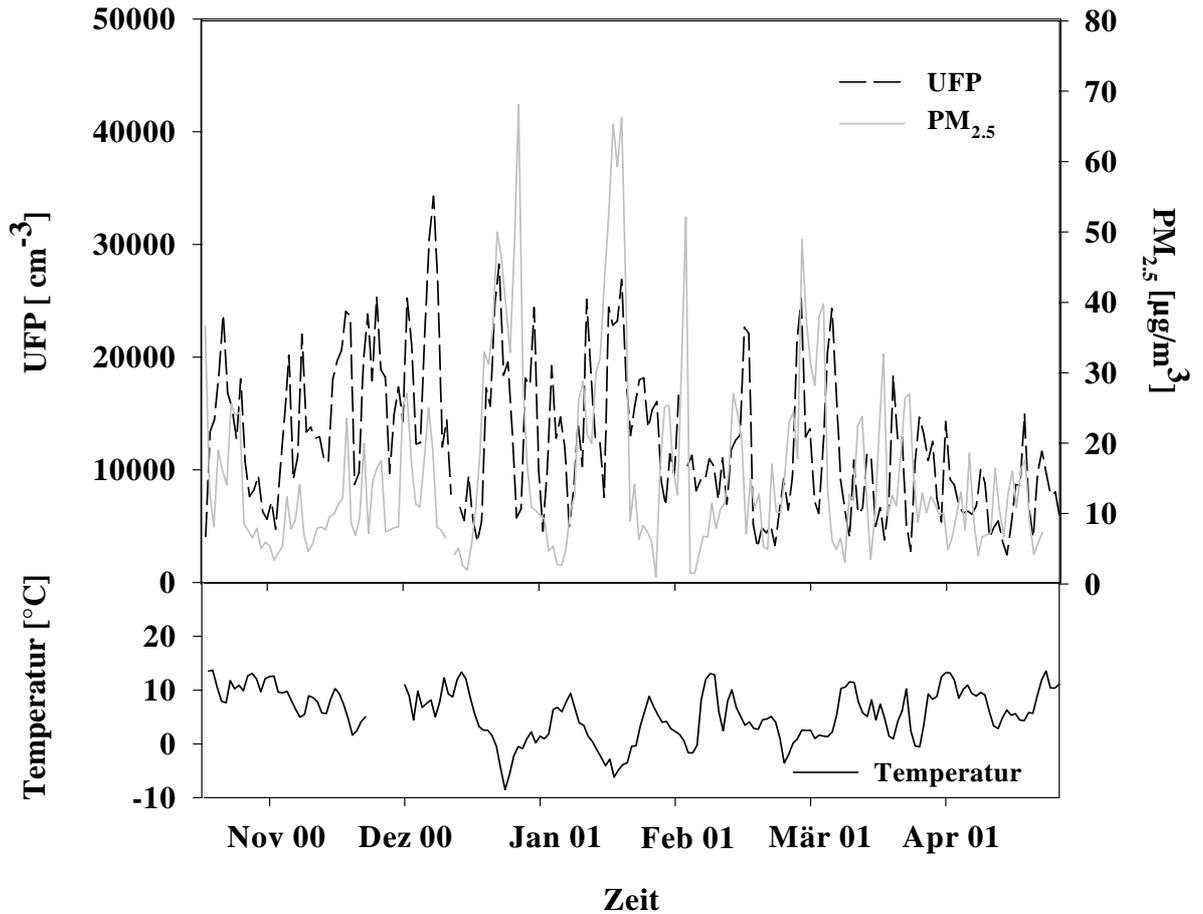


Abb. 5.2: Zeitreihe von ultrafeinen (UFP: Partikelanzahlkonzentration von Partikeln mit Durchmesser 0,01-0,1µm) und feinen Partikeln (PM_{2,5}: Partikelmassenkonzentration von Partikeln mit Durchmesser kleiner 2,5 µm) zusammen mit der Lufttemperatur in Erfurt vom 16. Oktober 2000 bis 27. April 2001 (Henneberger et al., 2003).

In der vorliegenden Studie jedoch erscheint diese Hypothese als nicht zutreffend, da die Patienten ihre Rehamaßnahme in der Curschmann-Klinik in Timmendorfer Strand durchführten und Kurorte strengen Auflagen bezüglich Luftschadstoffen unterliegen. Die Lage des Ortes an der Ostsee mit der vielfach klaren Luft des Seewindes bestärkt zusätzlich in der Annahme, daß ein von den Luftschadstoffen unabhängigen Effekt der meteorologischen Parameter vorliegt (Tab. 5.2).

Seeklima	
Reizstarke Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Lufttemperatur ↓ • UV-Strahlung ↑ • Wind ↑ • Aerosole des Meerwassers

Entlastende Faktoren	<ul style="list-style-type: none">• Allergene ↓ (vor allem Nordsee, weniger Ostsee)• Luftreinheit ↑• Schwüle ↓
-----------------------------	--

Tab. 5.2: Reiz- und Schonfaktoren des Seeklimas (Schuh, 1995).

- ◆ Denkbar wäre an der Ostsee zunächst eine Abhängigkeit der gefundenen Effekte von **Allergenen**, die dort bei Landwind durchaus vorkommen können. Jedoch wäre dann ein Zusammenhang der Effekte mit hohen Temperaturen eher zu erwarten als mit den gefundenen niedrigen Temperaturen im Gesamt- bzw. Männerkollektiv. Im Frauenkollektiv allerdings besteht eine Assoziation zwischen Herzfrequenz in Ruhe bzw. ventrikulären Extrasystolen und erhöhter Lufttemperatur. Da ein Allergie-Anfall (verbunden mit einem erhöhten pulmonalen Widerstand) für den Körper auch einen Streßzustand darstellt, wäre ein Anstieg der Herzfrequenz und eine Zunahme der ventrikulären Extrasystolen speziell bei diesem vorgeschädigten, sensiblen Kollektiv potentiell möglich. Da in den Patientenakten allerdings nur in wenigen Fällen Rhinitis und in keinem Fall Asthma als Komorbidität angegeben oder aus den Medikamenten abzulesen war (sowohl bei Frauen als auch bei Männern) und starke Allergien bekanntermaßen als Kontraindikationen für die Ostsee gelten (Schuh, 1995), ist anzunehmen, daß die beobachteten Effekte bezüglich der meteorologischen Parameter nicht auf Allergene zurückzuführen sind. Es besteht auch kein plausibler Grund dafür, daß Allergene nur für die Reaktion von Frauen verantwortlich sein sollten, da bei der Symptomatik der Pollen-Allergie keine Geschlechtsunterschiede bestehen. Zusätzlich wurde die Analyse für die Daten eines ganzen Jahres (und nicht nur für den Sommer) durchgeführt und in den Modellen zusätzlich für Saison-Effekte kontrolliert. Außerdem gelten die berechneten Effekte generell für eine Anstieg der Lufttemperatur um einen Interquartilsabstand (hier 9,4°C), der im ganzen Jahr vorkommen kann und nicht automatisch für hohe, sommerliche Temperaturen spricht, die Pollen-förderlich wären.

3. Einflüsse des Wetters auf Mortalität und Morbidität

3.1 Wetter und Mortalität

In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für ST-Streckensenkung, einem wichtigen Prädiktor für kardiale Mortalität (ACC/AHA, 1997), in Assoziation mit niedrigen Lufttemperaturen und niedrigem Wasserdampfdruck, also „kühlem Wetter“, gezeigt werden.

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit den Einflüssen des Wetters auf die Mortalität. Die Anzahl der Todesfälle weist in Europa eine jahreszeitliche Schwankung auf. McGregor (2001) stufte die Lufttemperatur, den Luftdruck und südliche sowohl als auch westliche

Winde als kritische Wetterfaktoren in bezug auf Todesfälle aufgrund ischämischer Events ein. Das Projekt „Eurowinter“ zeigte deutlich, daß kaltes Wetter in Westeuropa mit annähernd 250000 zusätzlichen Todesfällen pro Jahr assoziiert ist (Keatinge, 1998). Pell und Cobbe (1999) faßten in einem Review zusammen, daß sowohl auf der Süd- als auch auf der Nordhalbkugel ein Winterhoch und ein Sommertief in bezug auf Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzkrankheit besteht und zum Beispiel in England und Wales (Großbritannien) im Winter zusätzlich 20000 Todesfälle zu verzeichnen sind. Auch De Lorenzo et al. (1999) kommen in ihrem Überblick zu dem Ergebnis, daß die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen mit fallender Temperatur ab 17°C linear ansteigen und so allein in Großbritannien zu etwa 50000 zusätzlichen Todesfällen pro Jahr führen. Ein Vergleich des Temperatureinflusses auf die Mortalität (alle Ursachen) wurde von Pattenden et al. (2003) in London (256464 Todesfälle, 1993-1996), Großbritannien, und Sofia (44701 Todesfälle, 1996-1999), Bulgarien, durchgeführt. Dabei beobachteten sie pro Grad Celsius Temperaturabfall unter einem gewissen Schwellenwert (10. Perzentile des zweiwöchigen Temperaturmittelwerts) eine Zunahme der Sterblichkeit um 4,2% in London und um 1,8% in Sofia. Aber auch für einen Temperaturanstieg wurde ab einem Schwellenwert (95. Perzentile des zweiwöchigen Temperaturmittelwerts) eine erhöhte Sterblichkeit um 1,9% in London und 3,5% in Sofia gefunden. Auch Curriero et al. (2002) beobachteten einen Abfall des Mortalitätsrisikos bei einem Anstieg der Temperatur vom kältesten Tag bis zu einem gewissen breitenabhängigen Temperatur-Schwellenwert. Dabei hatten im Osten der USA kalte Temperaturen in südlicheren Städten stärkeren Einfluß auf die Mortalität als in nördlicheren Städten. Dagegen stellten Ballester et al. (1997) in ihrer Studie in Valencia, Spanien, fest, dass sowohl Kälte als auch Wärme mit einer erhöhten Zahl von Todesfällen assoziiert ist. In den Wintermonaten November bis April zeigte sich ein Minimum an Sterbefällen bei einer Temperatur von ungefähr 15°C, in den Sommermonaten Mai bis Oktober verschob sich dieses Minimum auf etwa 24°C. Die hohen Temperaturen hatten einen sehr raschen Effekt auf die Mortalität, wohingegen die tiefen Temperaturen einen verzögerten Einfluß aufwiesen. In einer Arbeit von Baker-Blocker (1982) in Minneapolis-St-Paul 1976-1977 wird sowohl ein Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Mortalität und dem Tagesminimum der Lufttemperatur hergestellt als auch dem Schneefall an den Tagen vor dem kardiovaskulären Ereignis. Dabei sollen 15% der täglichen Schwankungen in der kardiovaskulären Mortalität durch Schwankungen in der Minimumtemperatur erklärbar sein. Schneeeinbruch zwei Tage vor dem Event wirkt der Studie zufolge sogar als noch stärkerer Trigger. In einer Studie in Hong Kong (Yan, 2000) wurde neben der Kälte noch starke Bewölkung als Auslöser für kardiovaskuläre Todesfälle diskutiert.

Dieser Kälte-Trigger fällt besonders bei älteren Menschen ins Gewicht, bei denen etwa ein 30%-iger Zuwachs an Todesfällen darauf zurückzuführen ist. Eine weitere statistisch sehr aussagekräftige Studie ist eine Untersuchung in zwölf amerikanischen Städten bezüglich des Zusammenhangs zwischen Wetter und Mortalität aufgrund respiratorischer und kardiovaskulärer Ursachen von Braga et al. (2002). Dabei ergab sich in im Mittel kühleren Städten eine Häufung von kardiovaskulären Todesfällen sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Temperaturen. Der Effekt der niedrigen Temperaturen hielt dabei tagelang an, der der hohen war reduziert auf den aktuellen Tag bzw. den Vortag. Bei der Herzinfarkt mortalität

war der Einfluß der höheren Temperaturen doppelt so hoch wie der der niedrigeren, bei anderen kardiovaskulären Todesursachen jedoch war er fünfmal kleiner als der Kälteeffekt. Dabei wurde nur bei hohen Temperaturen ein Harvesting-Effekt, also eine vorgezogene Sterblichkeit mit einem nachfolgenden Defizit, festgestellt. In im Mittel wärmeren Städten dagegen zeigte die Temperatur wenig Einfluß auf die untersuchte Mortalität. Nur bei der Herzinfarktsterblichkeit konnte eine verzögerte Reaktion von vier bis sechs Tagen bei hohen Temperaturen gefunden werden. Für die Luftfeuchte zeigte sich kein klarer Zusammenhang. Kunst et al. (1993) zeigten in einer Studie, daß 57% der kältebedingten Mortalität (adjustiert für Influenza-Epidemien, Saison und Luftverschmutzung) und nur 26% der hitzebedingten Mortalität kardiovaskulären Erkrankungen zuzuschreiben waren. Es wurde vermutet, daß die direkten Effekte der Hitze überwiegend im Atmungssystem stattfinden. Bezüglich der „Reaktionszeit“ auf die Temperatur konnte festgestellt werden, daß 62% der kältebedingten Todesfälle und 100% der hitzebedingten Todesfälle innerhalb einer Woche auftraten. Außerdem sei die Beziehung zwischen kaltem Wetter und koronarer Sterblichkeit größtenteils dem direkten Effekt einer Kaltluftexposition zuzuordnen. Keatinge beschrieb 2002 in einem Überblick, daß etwa die Hälfte aller zusätzlichen, „unerklärten“ Wintertodesfälle auf koronare Thrombosen zurückzuführen sind, die ihren Peak etwa zwei Tage nach dem Kaltlufteinbruch erreichen. Dabei werden die schnellen koronaren Todesfälle hauptsächlich der Hämokonzentration zugeschrieben, die durch einen Shift der Körperflüssigkeiten während der Kälteperiode hervorgerufen wird. Die verzögerten koronaren Todesfälle dagegen sind eine Folge von entstehenden Respirationserkrankungen. Auch die hitzebedingten Todesfälle resultieren aus einer Hämokonzentration, die allerdings von einem Wasser- und Salzverlust durch die Schweißabgabe ausgelöst wird. Der Überblicksarbeit von Vuori (1987) kann entnommen werden, daß Kälte sowohl Kurzzeit- als auch Langzeiteffekte haben kann. Kurzfristig erhöht die Kälte-Exposition durch einen Anstieg der sympathischen Stimulation und des Blutdrucks den Sauerstoffbedarf des Myokards, dem aber vor allem in atherosklerotisch geschädigten Herzgefäßen nicht nachgegeben werden kann. Zusätzlich kann Kälte im Winter die Effekte der Atherosklerose durch einen Anstieg des Blutdrucks und der Konzentration von Cholesterin, Katecholaminen, Kortikoiden und Thrombozyten auf lange Sicht hin verstärken. Das Nettoergebnis aus kurz- und langfristigen Einflüssen ergibt einen zusätzlichen Anstieg der Morbidität und der Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen. Im „Eurowinter Survey“ (Keatinge et al., 2000) wurde deutlich, daß die Altersgruppe der 65-74-jährigen eine besonders vulnerable Gruppe bezüglich Winterkälte darstellt und deshalb besonders intensive Schutzmaßnahmen gegen Kälte in der Zimmer- und in der Außenluft benötigen. In den sieben untersuchten europäischen Ländern steht allein in dieser Bevölkerungsgruppe insgesamt ein zusätzlicher Anstieg der Todesfälle aufgrund von Hitze eine um den Faktor zehn größere Mortalität durch Kälte gegenüber. Der Anstieg der Mortalität pro Grad Temperaturabnahme soll weitgehend linear sein und z.B. in Deutschland (Baden-Württemberg) ein Minimum bei mittleren Temperaturen zwischen 19 und 22°C besitzen (Keatinge et al., 2000). Auch Sheth et al. (1999) untersuchten den Einfluß des Alters auf die Wintersterblichkeit bei Herzinfarkt und Schlaganfall und kamen zu dem Schluß, daß es vor allem ältere Patienten sind, die zu einer übermäßigen Sterberate in bezug auf diese beiden Todesursachen führen. Dabei lag das relative Risiko für einen Herzinfarkt bzw. einen

Schlaganfall im Januar am höchsten (RR=1,090 bzw. RR=1,113) und im September am niedrigsten (RR=0,904 bzw. RR=0,914). Donaldson et al. (2003) kommen zu der Schlußfolgerung, daß bereits moderate Hitzebelastungen unerwünschte thermoregulatorische Anpassungsvorgänge im Körper auslösen können und daß durch diese Streßsituation die Mehrheit der hitzebedingten Erkrankungen und Todesfälle verursacht wird.

Eine spanische Studie in Barcelona (Saez et al., 1995) kam zu dem Ergebnis, daß nur höhere Temperaturen und höhere Luftfeuchte zu einem Anstieg der täglichen Todesfälle (+2% bei der Gesamtmortalität und +4,6% bei der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse) führen. Auch Laschewski und Jendritzky (2002) fanden bei der Auswertung der Mortalitätsdaten von 1968-1997 in Baden-Württemberg einen starken Anstieg der Gesamtmortalität während Hitzewellen und nur einen schwachen Anstieg der Todesfälle während kalter Wetterphasen. Dabei ist die Zeit bis zum Eintritt des Todes nach der speziellen Wettersituation prägnanter und kürzer für die Hitzewellen und zieht sich bei den Kältephasen mehr in die Länge. Sie bewerten den Hitzestress somit deutlich höher als Keatinge et al. (2000) und Fries et al. (1998). Die Ergebnisse von Laschewski et al. werden zusätzlich durch die Beobachtungen in Frankreich im Sommer 2003 gestützt, wo angeblich bis zu 15000 zusätzliche Todesfälle allein durch die anhaltende Hitze verzeichnet werden konnten (Süddeutsche Zeitung, 2003). Dagegen beobachteten Katz et al. (2000) in der Negev-Wüstenregion von Israel trotz des warmen Wüstenklimas eine signifikante Häufung von Todesfällen durch plötzlichen Herztod bei älteren Personen ausschließlich in der Wintersaison und an besonders kalten Tagen. Im milden Klima von Los Angeles County (1985 bis 1996 mit 222265 Todesfällen) wurden in Dezember und Januar ebenfalls etwa 33% mehr Todesfälle aufgrund koronarer Herzkrankheit als von Juni bis September verzeichnet (Kloner et al., 1999). Auch der Einfluß des Wetters speziell auf die Mortalität durch ischämische Herzerkrankungen und Myokardinfarkt wurde mehrfach untersucht. Mannino und Washburn (1989) zeigten in einer Studie in Wisconsin, USA in einem fünfjährigen Beobachtungszeitraum, einen linearen Anstieg der Mortalität durch akuten Herzinfarkt mit einer Abnahme des Tagesmittelwertes der Lufttemperatur. Dieser Zusammenhang war besonders ausgeprägt bei Männern mit einem Alter von über 60 Jahren. Dies paßt mit den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen eines doppelt so hohen Risikos für ST-Streckensenkung beim Abfall des Temperatur-Tagesmittelwerts um einen Interquartilsabstand im Männerkollektiv (Altersdurchschnitt 58 ± 9 Jahre) sehr gut überein. Auch eine Studie in Auckland, Neuseeland von 1984 bis 1985 (Frost et al., 1991) kam zu der Schlußfolgerung daß die Herzinfarkt-Mortalität mit abnehmender Lufttemperatur zunimmt und dabei kein „neutrales Niveau“ erreicht wird, wie dies in Studien von Aulicciems et al. (1989) in Montreal, Kanada und in Brisbane, Australien beobachtet wurde.

Sowohl Temperaturanstiege als auch -abfälle können somit, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, als Trigger für zusätzliche kardiovaskuläre Events wirken, besonders im Personenkreis der älteren Menschen. Auch daß dieser Einfluß zum Teil erst zeitlich verzögert auftritt, wurde deutlich. So ist also durchaus plausibel, daß im Patientenkollektiv dieser Studie mit einem Altersdurchschnitt von 58 ± 9 Jahre ebenfalls koronare Veränderungen durch das Wetter zu beobachten waren und bzgl. der Temperatur Abfälle und Anstiege um einen Interquartilsabstand damit in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Spekuliert wird weiterhin über die Auswirkungen der drohenden weltweiten Klimaerwärmung. Eine Studie von Keatinge et al. (2000) zeigt, daß sich die Populationen in Europa sehr gut an ihr jeweiliges mittleres Klima angepaßt haben, denn das jeweilige Temperaturband, in dem am wenigsten Todesfälle auftreten (egal ob durch Kälte oder Hitze), liegt in Ländern mit wärmeren Sommern höher als in Ländern mit kühleren Sommern. Auch lagen die Mortalitätsraten der Hitzesterblichkeit in warmen Ländern nicht höher als in kühleren. Keatinge et al. gehen somit davon aus, daß die zu erwartende Klimaerwärmung (man vermutet etwa einen Anstieg um 2°C in den nächsten 50 Jahren) nur zu einem geringen Anstieg der Hitzesterblichkeit und zu einer größeren Reduktion an kältebedingter Sterblichkeit führen wird. Dies wird auch durch eine Metaanalyse von Martens (1998) unterstützt. Allerdings sind Kalkstein und Greene (1997) basierend auf einem Modell für die Jahre 2020 und 2050 der Ansicht, daß die Sommersterblichkeit dramatisch ansteigen wird, wohingegen die Wintersterblichkeit aufgrund des milden Klimas nur leicht sinken wird, so daß als Nettoeffekt ein Anstieg der wetterbedingten Mortalität zu erwarten sei.

3.2 Wetter und Herzinfarkt bzw. andere kardiovaskuläre Ereignisse

Das Studienkollektiv dieser Arbeit setzte sich überwiegend aus postmyokardialen Patienten zusammen. Da belastungsinduzierte ST-Streckensenkung nach Kishida et al. (1989) und den „Guidelines for Exercise Testing“ (ACC/AHA, 1997) nicht nur als Prädiktor für kardiale Mortalität, sondern auch als Prädiktor für Reinfarkte, Herzinsuffizienz und postmyokardiale Angina zu werten ist, legt der beobachtete Risikoanstieg bezüglich einer ST-Streckensenkung bei niedrigen Lufttemperaturen besonders in dieser vulnerablen Gruppe die Gefahr erneuter nicht-letaler und letaler kardialer Ereignisse nahe.

Eine der nachhaltigsten Studien mit großer statistischer Power ist die Untersuchung von Wettereinflüssen in Relation zur täglichen Herzinfarkttrate in Lille, Frankreich, im Rahmen des multizentrischen MONICA-Projekts der WHO (Danet et al., 1999). In der Zeit von 1985 bis 1994 wurden 522000 Männer und Frauen beobachtet mit insgesamt 3314 Myokardinfarkten (inklusive 700 Re-Infarkten und 1281 letalen Ausgängen). Dabei ergab sich ein unabhängiger Einfluß von Lufttemperatur und Luftdruck. Die Infarkttraten nehmen linear mit zunehmender Lufttemperatur ab. Ein plötzlicher Temperaturabfall um 10°C erhöht das Risiko für den ersten Herzinfarkt um 11%, für einen Re-Infarkt um 26% und für einen letalen Ausgang des Infarkts um 11%. Die Beziehung zum Luftdruck ergab eine V-förmige Relation. Herzinfarkte und koronarer Herztod sind bei einem Luftdruck in Höhe von 1016hPa am seltensten. Ein Abfall um 10hPa ist assoziiert mit einer Zunahme von Erstinfarkten um 8%, bei Re-Infarkten um 30% und bei letalen Ausgängen um 13%. Andererseits ist die Zunahme des Luftdrucks um 10hPa verbunden mit einer Zunahme von 7% bei den Erstinfarkten, von 30% bei den Re-Infarkten und von 18% bei den letalen Ausgängen. Die Auswirkungen des Luftdrucks wurden insgesamt weitaus seltener untersucht als die der Lufttemperatur und führen überwiegend zu uneinheitlichen Ergebnissen. Die Ergebnisse der MONICA-Studie müssen folglich in weiteren Studien noch gefestigt werden. Nayha (2002) konnte als Pendant zur V-förmigen Assoziation mit dem Luftdruck eine U-förmige

Assoziation der Lufttemperatur zu koronaren Herzkrankheiten feststellen, mit der niedrigsten Eventrate bei 15 bis 20°C und einer Zunahme von einem Prozent pro Grad Temperaturabfall auf der „kalten Seite“. Die Zunahme auf der warmen Seite unterliegt jedoch keiner signifikanten Gesetzmäßigkeit, kann aber grob mit einem Anstieg von 4% pro Grad Temperaturanstieg ab Werten von 25°C abgeschätzt werden. Der Zusammenhang besitzt aber eine deutliche geographische Variabilität.

Die Assoziationen zwischen Lufttemperatur und koronaren Ereignissen sind in der Regel bei Re-Infarkten stärker ausgeprägt als bei Erstinfarkten, was an einer sich inzwischen entwickelten chronischen koronaren Herzkrankheit liegen mag. Auch sind die Einflüsse bei älteren Personen nach dem 55. Lebensjahr größer. Hierfür wird ein zusätzliches Nachlassen der Thermoregulation mit zunehmendem Alter (besonders ausgeprägt bei Männern) und damit ein verringerter Kontrollmechanismus gegenüber Kältereizen verantwortlich gemacht (Smolander, 2002). Auch das fibrinolytische System verändert sich mit zunehmendem Alter und somit erhöht sich bei kaltem Wetter das Risiko für atherothrombotische Erkrankungen (Schuh, 2003). Da es sich beim Studienkollektiv dieser Arbeit überwiegend um Patienten nach dem Herzinfarkt handelt und auch größtenteils um Männer (Altersmittelwert: 58 ± 9 Jahre), passen die in der Literatur gefundenen Beobachtungen bzgl. der stärkeren Auswirkungen der Lufttemperaturabfälle auf den Re-Infarkt und auf die Thermoregulation bei älteren Männern sehr gut zu der beobachteten ST-Streckensenkung im Männerkollektiv bei Abfall der Temperatur um einen Interquartilsabstand ($9,4^{\circ}\text{C}$) – vergleichbar zum Abfall von 10°C bei Danet et al. (1999).

Kveton (1991) konnte einen Anstieg der Inzidenz von Myokardinfarkten bei bestimmten Konstellationen von Frontdurchgängen zeigen. Der Wintergipfel der koronaren Herzkrankheit, sowie der chronischen Herzinsuffizienz wie auch schon der Mortalität, ist unumstritten (Pell et al., 1999; Boulay et al., 1999). Im australischen Teilprojekt der MONICA-Studie zeigte sich, daß die kardialen Ereignisse in den Winter- und Frühjahrsmonaten um 20-40% ansteigen (Enquessellie et al., 1993). Der Einfluß der Luftfeuchte scheint mehr in Gebieten mit subtropischen Sommern in Kombination mit hohen Lufttemperaturen eine Rolle zu spielen. In einigen Studien (Schuh, 2003) zeigt sich eine erhöhte Herzinfarktinzidenz in Abhängigkeit vom Hitzestress. Die Zunahme der kardiovaskulären Inzidenz bei hohen Lufttemperaturen scheint sich deshalb mehr auf Temperaturbereiche zu beziehen, die oberhalb der Bandbreite gemäßigter Breiten liegen. In einem gemäßigten Klima jedoch wird die Inzidenz für einen akuten Herzinfarkt durch thermischen Stress nicht signifikant beeinträchtigt (Fries et al., 1998). Bezüglich der letalen Ausgänge jedoch scheint hohe Lufttemperatur jedoch auch in gemäßigten Breiten erheblichen Einfluß zu haben (Laschewski et al., 2002; Donaldson et al., 2003 und Sarna et al., 1977).

Es konnten nur wenige Studien gefunden werden, die sich mit dem Einfluß des Luftdrucks auf den Blutdruck bzw. auf koronare Events befassen. Einen Hinweis auf einen möglichen Wirkmechanismus des Luftdrucks auf die Herzinfarkttrate gibt eine Studie von Weinbacher et al., (1996), die einen schwachen negativen Zusammenhang zwischen Luftdruck und Blutdruck bei Hypertonikern finden konnte. Jehn et al. (2002) untersuchten 333 hypertensive Patienten (Grad I), die an einem dreiwöchigen Diätprogramm teilnahmen und deren Blutdruckwerte tagsüber, nachts und 24 Stunden gemessen wurden. Nach Adjustierung für Body mass index,

Alter, Geschlecht, Baseline-Blutdruck und Klinik konnte eine Assoziation der Variabilität des systolischen Blutdrucks mit dem Temperatur-Tagesmittelwert (24 Stunden) bzw. der mittleren Temperatur tagsüber, dagegen nicht mit dem Luftdruck gefunden werden. Die Autoren schlußfolgerten daraus, daß Perioden kühlen Wetters die Variabilität des Blutdrucks erhöhen und das Management von hypertensiven Patienten erschweren könnte, was bis zum Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen führen kann. Dies wird auch durch eine Studie von Kunes et al. (1991) bestätigt. Es zeigte sich eine negative Korrelation von Lufttemperatur (Mittagstemperaturen bzw. Tagesmittelwerte) und dem Blutdruck bei 2000 hypertensiven Patienten in Montreal, Kanada. Sarna et al. (1977) dagegen beurteilten den Luftdruck als Variable mit der höchsten Korrelation zum Auftreten von Herzinfarkten in Helsinki. Schnelle Abfälle des Luftdrucks waren korreliert mit einer höheren Inzidenz an akuten Herzinfarkten. Die relative Feuchte hatte keinen unabhängigen Einfluß auf die Eventrate. Auch die Lufttemperatur zeigt keine signifikante Korrelation zur Inzidenz des Herzinfarkt, aber zum letalen Ausgang der Herzinfarkte. Hier erwies sich die Temperatur von zwei Tagen vor dem Ereignis als stärker aussagekräftig als die aktuelle Tagestemperatur. Allerdings konnte ein Zusammenhang mit der Saison (höchste Herzinfarktinzidenz im Spätherbst und niedrigste im Sommer) festgestellt werden. Bei der Untersuchung von Wetterklassen zeigte sich, daß an Tagen mit kaltem, feuchten Wetter und niedrigen Luftdruckwerten die Inzidenz dreimal höher liegt als an warmen, trockenen Tagen mit stabilem Sommerwetter. Eine Untersuchung von verschiedenen Frontsituationen in Genf, Schweiz, wurde von De Senarclens et al. (1980) durchgeführt. Sie kamen allerdings zu dem Ergebnis, daß die Warmfront zu einem signifikanten Anstieg der Krankenhauseinweisungen aufgrund Herzinfarkt als Trigger beiträgt. Nur eine einzige Studie konnte gefunden werden, bei der sich keinerlei Zusammenhang zwischen meteorologischen Parametern und der Inzidenz für Herzinfarkt ergab (Hirasawa et al., 1990). Eine weitere Studie erbrachte keinen Zusammenhang zwischen der Lufttemperatur (inklusive zeitlicher Verzögerung analysiert) und der Konsultation des Hausarztes bei älteren Patienten in London bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen, dafür allerdings eine deutliche Zunahme von respiratorischen Erkrankungen in Assoziation mit einer Temperaturabnahme (Hajat et al., 2002).

Die V-förmige Beziehung zwischen Luftdruck und Koronarereignissen, wie sie im MONICA-Projekt von Danet et al. (1999) beobachtet wurde, ist im Vergleich mit den vorangegangenen Studien noch nicht erklärbar. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein konsistenter Zusammenhang der untersuchten Leistungsparameter mit dem Luftdruck gefunden werden, obwohl der Interquartilsabstand von 12,2hPa im Bereich der Veränderungen liegt (10-20hPa), die sich bei natürlich ablaufenden Frontdurchgängen abspielen. Die verzögerten Effekte der Lufttemperatur, die sich in der Studie von Sarna et al. (1977) zeigten, sind auch in anderem Zusammenhang in Studien zur Wetterfühligkeit zu finden. Zum Beispiel untersuchte Persinger (1975) den Einfluß des Wetters auf die Stimmung und stellte eine um zwei Tage verzögerte Korrelation fest. Diese Ergebnisse sind sehr gut mit den in dieser Arbeit beobachteten Lag-Strukturen bzgl. Lufttemperatur und Wasserdampfdruck vereinbar.

Untersuchungen des Herzfrequenz- und Blutdruckverhaltens in Zusammenhang mit Lufttemperatur und Luftfeuchte wurden bereits 1965 von Brezowsky veröffentlicht. Eine Untersuchung an 20 gesunden Personen vor und nach Belastung zeigte einen Anstieg des

Pulsus und des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks bei Kaltluftzufuhr, wobei die Effekte nach Belastung größer waren als vorher. Auch aktuellere Publikationen ergaben überwiegend höhere Kreislaufwerte bei winterlichen Temperaturen. Eine Arbeit von Kristal-Boneh et al. (1995) an Fabrikarbeitern zeigt höhere systolische (+3,4mmHg) und diastolische (+3,3mmHg) mittlere Blutdrücke bei der Arbeit in den Wintermonaten im Vergleich zu den Sommermonaten unabhängig davon, ob die Räume klimatisiert waren oder nicht. Bei der Studie von Postolache et al. (1993) zeigte sich ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10,5mmHg, des diastolischen Blutdrucks um 8mmHg und der Herzfrequenz um 3,8 Schläge/Minute als Response beim Cold pressure Test bei leicht hypertensiven Probanden über 45 Jahre in Zusammenhang mit einem Anstieg der Lufttemperatur um 10°C in den 20 Tagen vor der Testdurchführung. Eine Assoziation zur Luftfeuchte konnte nicht gefunden werden, jedoch ergab eine Kombination von Lufttemperatur und Luftfeuchte eine Verstärkung der gefunden Korrelation. Bei Probanden unter 45 Jahre ergab sich kein Zusammenhang zu den meteorologischen Parametern. Die British Regional Heart Study (BRHS) an 7735 Männern im Alter von 40 bis 59 Jahren konnte einen signifikanten Abfall des systolischen (um 0,38mmHg) und des diastolischen Blutdrucks (um 0,18mmHg) bei steigender maximaler Tagestemperatur finden, der sich in ähnlicher Weise auch in der Nine Town Study (NTS) zeigte, die 2596 Männer und Frauen im Alter von 25 bis 59 Jahren untersuchte, hier allerdings nicht signifikant war. Zwischen Blutdruck und Luftfeuchte konnte auch in diesen beiden Studien keine Assoziation festgestellt werden (Bruce et al., 1991). Beim Vergleich von neun 20- bis 25-jährigen und zehn 60- bis 71-jährigen männlichen Probanden zeigte sich ein signifikanter Abfall des systolischen und des diastolischen Blutdrucks bei einer einstündigen Exposition (in Badebekleidung) bei 12°C im Vergleich zur Exposition bei 17°C ausschließlich bei den älteren Probanden (Inoue et al., 1992). Bei einem ähnlichen Versuch der gleichen Arbeitsgruppe (Inoue, 1995) zeigte sich bei einer Exposition der beiden Probandengruppen (acht Männer im Alter von 60 bis 65 Jahren und sechs Männer im Alter von 20 bis 25 Jahren, jeweils wieder in Badebekleidung) bei einer Lufttemperatur von 17°C und 45% relativer Luftfeuchte in allen vier Jahreszeiten im Vergleich ein kleinerer Anstieg des diastolischen Blutdrucks im Winter im Gegensatz zu den anderen Jahreszeiten in beiden Gruppen. Insgesamt war allerdings der diastolische Blutdruck der älteren Männer im Winter und im Frühjahr signifikant höher als der, der jungen Männer. Auch Collins et al. (1985) verglichen fünf ältere Probanden (63-70 Jahre) und vier jüngere Probanden (18-24 Jahre) bei verschiedenen Raumtemperaturen. Nach 2 Stunden Exposition bei 6°C stieg der systolische Blutdruck um 24±4mmHg und der diastolische Blutdruck um 13±4mmHg bei den älteren Probanden im Vergleich zu 14±6mmHg bzw. 7±3mmHg bei den jüngeren. Der Anstieg verlief bei den älteren Probanden langsamer, dafür ausgeprägter. Auch bei einer Exposition bei 12°C stieg der Blutdruck der älteren Probanden noch leicht an, bei den jüngeren dagegen nicht mehr. Bei 15°C wurde bei beiden Gruppen kein Anstieg beobachtet. Diskutiert wird auch der Einfluß der Sonne auf die koronare Herzkrankheit. Mangelnde UV-Strahlung führt zu einem niedrigen Spiegel der Vitamin-D-Metaboliten und könnte so koronare Events triggern (Pell et al., 1999). Konkrete Ergebnisse liegen allerdings nur in der präventiven Richtung vor. Scragg et al. (1990) fanden, daß sich Sonnenlichtexposition über einen Anstieg des Plasma-25-Hydroxyvitamin-D₃-Levels positiv auf die Verhinderung von

koronarer Herzkrankheit auswirkt. Da im Winter das Sonnenlicht reduziert ist, wäre dies ein weiterer Ansatzpunkt für Hypothesen. Auch sind die Zusammenhänge von Lichtmangel und Stimmungsschwankungen bis hin zur saisonalen Depression bekannt, die wiederum mit der Inzidenz, dem Verlauf und den letalen Ausgängen bei koronarer Herzkrankheit assoziiert sind (Schuh, 2003).

3.3 Wetter und Schlaganfall

Potentielle Mechanismen von Wettereinflüssen auf Herz- und Gefäßerkrankungen sind aus der Literatur bekannt (vgl. Kapitel I.2.5), wobei insbesondere Veränderungen der Hämokonzentration (Donaldson et al., 2003) und des Fibrinogens (Woodhouse et al., 1994) bei niedrigen Temperaturen (vgl. Kapitel V.2) zu einem erhöhten Risiko von Schlaganfällen führen. Da Schlaganfälle als zerebrale Thrombose quasi als „Pendant“ zum Herzinfarkt (koronare Thrombose) anzusehen sind, sollen auch für das Risiko eines Schlaganfalls die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse bezüglich der Wettereinflüsse erläutert werden.

Die überwiegende Zahl von internationalen Publikationen wie zum Beispiel die Framinghamstudie (Kelly-Hayes et al., 1995) assoziieren die Inzidenz und Mortalität des Schlaganfalls mit kaltem Wetter und den Wintermonaten. Niedrige Lufttemperatur ist dabei der valideste Prädiktor. Die absoluten Werte der Temperatur, ab denen ein erhöhtes Risiko auftritt, schwanken dabei in Abhängigkeit von der geographische Lage des Untersuchungsgebietes. So kommt eine Studie in Sibirien, Rußland (Feigin et al., 2000) auf einen Anstieg des Schlaganfallrisikos um 32% an Tagen mit Lufttemperaturen unter -2°C im Vergleich zu Tagen mit Werten über 7°C . In Taiwan dagegen wurde ein doppelt so hohes Risiko für intrazerebraler Hämorrhagien an „kühleren“ Tagen mit Lufttemperaturen unter 17°C beobachtet und auf der japanischen Insel Hondschu lag eine positive Assoziation zwischen Schlaganfällen bei kaltem Wetter im Winter und im Frühjahr vor (Schuh, 2003). Eine Studie aus Israel jedoch zeigt eine zweimal höhere Inzidenz von Schlaganfällen an sehr heißen Tagen (Schuh, 2003). Somit führen, wie auch schon bei der Mortalität, im allgemeinen Temperaturextreme zu einem Anstieg des Schlaganfallrisikos. Eine europäische Arbeit beobachtete die Wetterveränderungen nicht nur am Tag des Schlaganfalls, sondern auch bis zu fünf Tage vor dem Event. Während dieser 14-jährigen Longitudinalstudie wurden Daten von 3289 Schlaganfallpatienten (Erst-Event) in Dijon, Frankreich erhoben. Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Schlaganfallinzidenz wenn während der fünf Tage vor der Erkrankung ein Temperaturabfall stattgefunden hatte (Minier et al., 2002). Die verschiedenen Schlaganfalltypen reagierten dabei unterschiedlich auf die einzelnen Wetterbedingungen. Transiente ischämische Attacken wurden dabei häufiger bei hohem Luftdruck beobachtet, was nach Meinung der Autoren auf Einflüsse der Hämostase oder der Katecholaminproduktion zurückzuführen sei. Nach Sheth et al. (1999) scheint die Zunahme der Schlaganfälle bei kaltem Wetter bei älteren Personen stärker ausgeprägt zu sein. Neben Wetterveränderungen können auch weitere saisonale Einflüsse (z.B. verringerte Sonnenintensität/-exposition, Luftverschmutzung oder jahreszeitlich veränderte Ernährungsgewohnheiten) die Schlaganfallinzidenz triggern. Im Vergleich zum Einfluß der

Lufttemperatur jedoch spielen sie nur eine untergeordnete Rolle (Wang et al., 2002). Zusätzlich machen MacMahon et al. (2002) die Differenz zwischen winterlichen und sommerlichen Temperaturen für eine Veränderung des Blutdrucks von 5mmHg verantwortlich, eine Größenordnung, die bei längerer Andauer zu über 30% mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert ist. Field und Hill (2002) dagegen konnten in ihrer Arbeit mit einer fünfjährige Beobachtungszeit in Calgary, Kanada weder einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schlaganfällen und dem föhnähnlichen, warm-trockenen Chinook-Wind noch mit den untersuchten Wetterparametern Lufttemperatur, relative Feuchte, Luftdruck (jeweils Tagesmittelwerte) oder der Windgeschwindigkeit feststellen.

4. Interne Validität: Selection Bias, Information Bias, Confounding und Effektmodifikation

Selection Bias:

Die Einschränkung auf Patienten, die mindestens 75 Watt in der Ergometrie bewältigen konnten, liegt darin begründet, daß bei Patienten, die nur 25 oder 50 Watt Belastung erreichen konnten, davon auszugehen ist, daß ihre Herzerkrankung so immens einschränkend war, daß eine differenzierte Reaktion auf verschiedene Wetterzustände ausgedrückt durch die untersuchten Leistungsparameter kaum möglich gewesen wäre.

Information Bias:

Da die **Exposition** bezüglich der Wetterparameter jeden Tag allgemein („aggregiert“) für alle Patienten gemessen wurden (die Luftdruckwerte stammen aus Lübeck-Blankensee und die restlichen untersuchten Wetterparameter aus Travemünde) und nicht für jeden Patienten individuell am Ort der Ergometrie, besteht die Möglichkeit einer Verzerrung der Effektschätzer. Diese wird aber generell von Dominici et al. (2000) als klein eingestuft und schlägt sich allenfalls in einer verringerten Präzision (größere Konfidenzintervalle) nieder („**Berkson-Fehler**“). Aufgrund von horizontal meist weit ausgedehnten Luftmassen, variieren aggregierte und individuelle Wetterdaten nicht so stark voneinander, wie dies zum Beispiel bei einer Exposition mit Luftschadstoffen der Fall wäre. Das größte Potential, zu einer verzerrten Schätzung zu führen, hat allerdings eine mögliche **Mißklassifikation** der Exposition durch „echte“ Meßfehler, das heißt einer Fehleinschätzung der wahren meteorologischen Meßwerte durch die Geräte des Deutschen Wetterdienstes („**klassisches Fehlermodell**“; Dominici et al., 2000). Es wird aber davon ausgegangen, daß diese Mißklassifikation durch die Meßgeräte zufällig und nicht-systematisch (aufgrund der regelmäßigen Wartung durch den Deutschen Wetterdienst) und somit nicht-differentiell ist. Aus diesem Grund zeigt der Schätzerbias in Richtung der Null. Die Effektschätzer fallen somit konservativer aus (Unterschätzung der wahren Effekte), als dies ohne Mißklassifikation der Fall wäre. Gleiches gilt auch für eine Mißklassifikation der kontinuierlichen und dichotomen **Zielgrößen** während der Ergometrie. Da im Lauf des Jahres und bei der Fülle der Rehapatienten in der Curschmannklinik unmöglich nur eine Person für die EKGs während der

Ergometrien verantwortlich sein konnte, ist natürlich eine leichte Abweichung der Untersucherinnen untereinander möglich. Jedoch existieren natürlich gewisse Standards bzgl. des Anlegens und der Durchführung des EKGs (auch Herzfrequenz und Blutdruck), die in diesem Falle eingehalten wurden.

Confounding und Effektmodifikation:

◆ **Trendvariable:**

Das Ziel einer Kur im allgemeinen ist die Prävention, Rehabilitation und Kuration von (chronischen) Krankheiten. Für die herzkranken Patienten dieser Herzreha-Maßnahme ist die Rehabilitation vorrangig, da sie dem Patienten ermöglichen soll, sich im Anschluß wieder (evtl. mithilfe weiterer Betreuung und Selbsthilfegruppen) in sein Alltagsleben im Arbeits- wie auch im privaten Bereich wieder voll einzugliedern. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Förderung der körperliche Leistungsfähigkeit (Training), weshalb anzunehmen ist, daß sich die meisten Patienten im Lauf ihrer Rehamaßnahme in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit verbessern (Hollmann et al., 1990). Auch eine Gewöhnung an den Ablauf der Ergometrie und die Meßgeräte ist denkbar. Will man also den Einfluß des Wetters auf die Leistungsfähigkeit von Rehapatienten untersuchen, muß für diese „automatische“ Leistungsverbesserung in den statistischen Modellen adjustiert werden. Die Leistungsverbesserung durch die Reha wurde aber weitgehend durch den individuellen Trend als Confounder in den Modellen kontrolliert, so daß die gemessenen Leistungsveränderungen nicht allein auf den Trainingseffekt zurückgeführt werden können. Für Veränderungen der untersuchten Parameter über die Zeit ist die verwendete Methode der Adjustierung durch eine Trend-Variable in den letzten Jahrzehnten üblich geworden (Louis, 1988). Sie korrigiert zusätzlich für die zum Teil ungleichen Zeitabstände zwischen den wiederholten Messungen der Patienten, die sonst zu einer Verzerrung der Kovarianzstruktur führen könnten (Twisk, 2003).

◆ **Uhrzeit der Ergometrie:**

Nach Erkenntnissen der Chronomedizin kann aufgrund von Blutdruck- und Herzfrequenzlangzeitmessungen sicher davon ausgegangen werden, daß beide Parameter eine zirkadiane Periodik aufweisen (Middeke, 1994). Der Blutdruck zeigt einen morgendlichen Gipfel, fällt am frühen Nachmittag kurzzeitig ab, steigt dann kontinuierlich bis zum Abend an und fällt in der Nacht, insbesondere während der Schlafphase drastisch ab. Die Reproduzierbarkeit dieser Schwankungen im Tagesverlauf ist sehr gut. Die zirkadianen Blutdruckvariationen sind bei Normotonikern um so ausgeprägter, je höher der Blutdruck ist. Bei Erwachsenen mit niedrigem Blutdruck (systolisch kleiner als 100mmHg) beträgt die Tag-Nacht-Differenz dagegen oft nur einige mmHg und das Blutdruckprofil ist entsprechend flach. Auch bei schwerer Hypertonie kann es abgeschwächt sein. Das zirkadiane Blutdruckprofil von Patienten mit primärer (essentieller) Hypertonie entspricht dem Profil von Normotonikern auf einem höheren Blutdruckniveau. Die Herzfrequenz zeigt in der Regel ein zum Blutdruck parallel

verlaufendes zirkadianes Profil (Middeke, 1994). Aufgrund dieser chronobiologischen Angaben in der Literatur und des allgemein bekannten Tagesganges des Wetters wurde eine Confoundervariable im statistischen Modell aufgenommen, die für die Uhrzeit, zu der die Ergometrie stattfand, adjustiert.

◆ **Saison des Rehabeginns:**

Da das Wetter und viele medizinische Parameter und biologische Abläufe einen saisonalen Rhythmus zeigen, wurde zusätzlich noch für die Saison (bzw. der exakte Monat), in der die Rehamaßnahme begonnen hatte, adjustiert.

◆ **Geschlechtsstratifizierung:**

Da sich in der Literatur zur Wetterfühligkeit durchwegs finden läßt, daß vor allem ältere Personen und Frauen stärker auf die Wetterreize reagieren (vgl. Kapitel I.2.2 und I.2.3), wurde zunächst das Geschlecht als Effektmodifikator untersucht.

◆ **Altersstratifizierung:**

Dies wurde basierend auf den in Kapitel I.2.3 zusammengefaßten Ergebnissen zur Wetterfühligkeit in der Literatur durchgeführt. Nach der aktuellsten Umfrage (Höppe et al., 2002) herrscht in der Gruppe der über 60-jährigen die höchste Prävalenz der Wetterfühligkeit, wobei Faust (1978) allerdings eine leicht abnehmende Tendenz in der Symptomatik der Wetterfühligkeit in dieser Altersgruppe feststellte. Jedenfalls scheint das Alter von 60 Jahren einen wichtigen Cutpoint in der Beurteilung der Wetterfühligkeit darzustellen. Da der Eintritt in die Wechseljahre ebenfalls entscheidend im Verlauf der Wetterfühligkeit bei Frauen ist, wurde ein zweiter Cutpoint bei einem Alter von 45 Jahren gesetzt. Dies geschah auch, um eine noch relativ „junge“ dritte Altersgruppe zu erhalten, nämlich unter 45 Jahren. Die Wetterfühligkeit manifestiert sich zwar schon ab einem Alter von 30 Jahren stärker (vgl. Kapitel I.2.3), die untersuchten Patienten waren aber im Schnitt 58 Jahre alt und so konnte aufgrund geringer Fallzahlen keine noch jüngere Altersgruppe eingeführt werden. Der relativ hohe Altersmittelwert liegt in der Tatsache begründet, daß die Patienten eine Rehamaßnahme nach einer Herzerkrankung absolvierten, wobei knapp 60% der Patienten aufgrund eines Herzinfarktes die Rehabilitation antraten.

◆ **Body mass index-Stratifizierung:**

Zum Einfluß des Body mass index auf die Wetterfühligkeit konnte in der Literatur nichts gefunden werden, doch wäre eine verminderte Anpassungsfähigkeit an die Wetterreize durch einen Trainingsmangel des ganzen Körpers (nach heutigem Wissensstand die Hauptursache der Wetterfühligkeit, vgl. Kapitel I.2.3) aufgrund von Übergewicht durchaus denkbar. Interesse halber wurde also dieser patientenspezifische Parameter ebenfalls als Effektmodifikator in das Modell mit einbezogen.

Da keine Information über den Muskelaufbau der Patienten vorlag, konnte leider nicht beachtet werden, daß bei sportlichen Personen auch bei Body mass index-Werten über 25 noch kein Übergewicht vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit, daß dies bei dem untersuchten Patientenkollektiv häufig vorkam, ist aber gering.

Bei den in den Strata geringeren Fallzahlen ist die GEE-Schätzung allerdings nicht mehr so valide wie bei der Schätzung im Gesamtkollektiv, da die Verzerrungen der Schätzer mit wachsender Anzahl der Cluster (ein Cluster ist in diesem Fall ein Patient) abnimmt (Ziegler et al., 1996). Aus diesem Grund und auch wegen einem Verlust an Freiheitsgraden und Power wurde auf eine noch feinere Aufteilung mit mehr als drei Alters- bzw. Body mass index-Klassen verzichtet.

Der **Vorteil dieser Studie** ist es vor allem, daß alle Patienten die RehaMaßnahme am gleichen Ort absolvierten und so zumindest keine Unterschiede in der Höhenlage oder kleinräumige Klimaunterschiede zum Tragen kommen. Auch andere mögliche Confounder, zum Beispiel Luftschadstoffe (Partikel und Gase) oder Ernährung, die nicht extra erfaßt wurden und deshalb auch nicht in die Modellrechnungen einbezogen werden konnten, fallen aufgrund der „Rehasituation“ der untersuchten Patienten nicht stark ins Gewicht. Kurorte werden bezüglich ihrer Luftqualität nachweislich ständig überwacht und auch die Lage von Timmendorfer Strand an der Ostsee spricht für eine relativ geringe Schadstoffbelastung. Jedoch wäre es für weitere Studien sicher sinnvoll, die Schadstoffe und auch die Allergene der Vollständigkeit halber als Confounder mit zu erheben und die Modelle dafür zu adjustieren, insbesondere wenn die Studien nicht an erwiesenermaßen schadstoffarmen Studienorten stattfinden. In bezug auf die Ernährung kann davon ausgegangen werden, daß die Patienten in der Reha relativ einheitlich die gleiche Nahrung zu sich nahmen. Wie bei jeder Studie bleiben natürlich auch hier unbekanntes Confounder zur Diskussion, welche die Studienergebnisse verzerrt haben könnten. Durch das Design der Untersuchung als Longitudinalstudie, bei der jeder Patient seine eigene Kontrolle darstellt, besteht jedoch zumindest eine hohe Chance, daß auch unkontrolliertes Confounding mit erfaßt wurde. Nachteilig wirkt sich in bezug auf die „Eigenkontrolle“ der Patienten leider aus, daß nicht alle Patienten 3, 4 oder 5 Ergometrien hatten, sondern etwa die Hälfte der Patienten nur 2 Untersuchungen.

Ein deutliches Überwiegen eines Monats bei der Untersuchung der Reha-Anfänge konnte nicht festgestellt werden (vgl. Anhang, 2.1), so daß nicht davon auszugehen ist, daß hauptsächlich saisonale Wettergegebenheiten die gefundenen Effekte verursacht hätten. Es

zeigten sich auch keine medizinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz oder des Blutdrucks in Ruhe in den vier Jahresquartalen oder in den zwölf Monaten (vgl. Anhang, 2.3).

Da zum Beispiel für den Wasserdampfgehalt (vgl. Anhang, 2.2) gilt, daß er parallel zum Gang der Lufttemperatur (vgl. Anhang, 2.2) im Sommer durchschnittlich höhere Werte annimmt (Mittelwert etwa 10 g/m^3) als im Winter (Mittelwert etwa 5 g/m^3), wurde mithilfe einer Dummy-codierten nominalen Variable für die zwölf Monate des Jahres in den statistischen Modellen korrigiert. Wetterbedingte Änderungen können zu einer Verdoppelung oder Halbierung dieser Durchschnitte führen (Dirnagl, 1980), so daß in jeder Jahreszeit des Untersuchungszeitraums genügend Spielraum für die Wetterschwankungen gegeben war. Der Luftdruck (vgl. Anhang, 2.2) dagegen unterliegt generell eher geringen jahreszeitlichen Schwankungen (Dirnagl, 1980) und ist so gesehen noch problemloser zu analysieren.

5. Externe Validität: Untersuchung der Studienpopulation hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse

Diese genaue Untersuchung der charakteristischen Eigenschaften des hier untersuchten Patientenkollektivs ist schon deshalb unbedingt notwendig, da die Ergebnisse dieser statistischen Untersuchung als Anhaltspunkte für weitere Studien an anderen Reha-Gruppen verwendet werden sollen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf neue Kollektive ist aber um so schwieriger, je mehr sich die beobachteten Patienten in bezug auf ein Kriterium, zum Beispiel Überwiegen einer Geschlechts- oder Altersgruppe, von einer neuen, zufällig gewählten Patientengruppe unterscheiden. Die in dieser Arbeit gezogenen Schlüsse könnten dann nämlich nur auf dieser unausgeglichene Zusammensetzung beruhen und deshalb auch nur eingeschränkt wiederverwendet werden.

Im untersuchten Patientenkollektiv überwog der Anteil der männlichen Patienten sehr deutlich. Dies ist durch die **geschlechtsspezifische Prävalenz von Herzerkrankungen** begründet. Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs überwiegen deshalb aber die Effekte, die ausschließlich bei den Männern auftreten. Auch wäre ein größerer Anteil an Frauen im Studienkollektiv wünschenswert gewesen, um die in der Literatur häufig erwähnte stärkere Wetterfühligkeit der Frauen besser untersuchen zu können.

Das durchschnittliche **Alter** bei Männern und Frauen war durchaus vergleichbar. Über 70% der Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt, was ebenfalls die allgemeine altersspezifische Prävalenz von Herzerkrankungen gut widerspiegelt. Wie bereits in Kapitel I.2.3 erwähnt, ist die **Verteilung der subjektiven Wetterfühligkeit** altersabhängig. Im Lauf der ersten beiden Lebensjahrzehnte nimmt sie soweit zu, daß sich jeder vierte bis fünfte betroffen fühlt. In den mittleren Lebensjahrzehnten hält sich dagegen schon jeder dritte für wetterfühlig und in der Altersgruppe der über 60-jährigen liegt die Prävalenz der Wetterfühligkeit bei knapp 70% (Faust, 1978 und Höpfe et al., 2002). Da die Patienten nicht dazu befragt wurden, ob sie sich selbst als wetterfühlig einstufen, muß nach der Literatur

angenommen werden, daß im untersuchten Kollektiv aufgrund des Altersmittelwertes ungefähr jeder zweite bis dritte sich als wetterfühliger eingeschätzt hätte. Dieser relativ hohe Anteil vermeintlich Wetterfühligkeit könnte das Ergebnis insoweit beeinflussen, als daß sie stärker mit ihren Leistungsschwankungen auf die veränderten Wettersituationen reagieren und somit den untersuchten Zusammenhang deutlicher aufzeigen könnten als ein weniger wetterfühliges Kollektiv. Für die Übertragung der Ergebnisse auf ein neues Rehakollektiv hieße das, daß die zu erwartenden Reaktionen wahrscheinlich in ähnlicher Weise, allerdings geringer ausfallen würden. Da es sich bei der subjektiven Wetterfühligkeit jedoch um eine Selbsteinschätzung handelt und nicht um ein objektiv nachgeprüftes Merkmal, zusätzlich die Patienten nicht einmal selbst dazu befragt wurden, noch davon wußten, daß ihre körperliche Leistungsfähigkeit mit dem Wetter in Zusammenhang gebracht werden soll, ist es fraglich, ob obiges Szenario überhaupt eintreffen würde. Falls doch, wäre die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf neue Kollektive aber nicht wesentlich problematischer.

Die Patienten waren im Durchschnitt leicht übergewichtig (**Body mass index > 25 kg/m²**), wobei im Frauenkollektiv auch einige untergewichtige Personen vorhanden waren. Da **Ganzkörper-Trainingsmangel**, also ein Mangel an körperlicher Aktivität und an der Auseinandersetzung mit thermischen Reizen, nach dem heutigen Stand des Wissens als Hauptursache für Wetterfühligkeit angesehen wird, ist es durchaus denkbar, daß übergewichtige Personen stärker unter Wetterfühligkeit leiden als Normalgewichtige. Unter diesem Gesichtspunkt wäre es im hier untersuchten Kollektiv ebenfalls möglich, daß die Leistungsparameter der Patienten stärker auf die Wettereinflüsse reagierten als dies in einem Kollektiv der Durchschnittsbevölkerung zu erwarten wäre.

Dazu trägt ebenfalls die **Morbidität und Medikation** der untersuchten Patienten bei. Der überwiegende Anteil der Patienten absolvierte die Rehamaßnahme in Timmendorfer Strand aufgrund eines vorangegangenen Herzinfarkts, einer Bypass-Operation oder aufgrund von koronarer Herzkrankheit. Nach einer Untersuchung des Augsburger MONICA-Herzinfarktregisters (GSF, Neuherberg, Ärztezeitung 1998) konnte gezeigt werden, daß Patienten noch zwei bis zehn Jahren nach dem Herzinfarkt stark unter dem Einfluß des Wetters zu leiden haben. Aber auch Patienten mit Bypass-Operationen geben noch nach 5 Jahren eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch Wetterfühligkeit speziell bei kaltem und windigem Wetter an (Herlitz et al., 2001).

Zwischen den **Frauen und Männern** konnte bezüglich **Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe** kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der bei den Männern im allgemeinen festgestellte höhere Blutdruck, der zum Beispiel durch die von Schaich (1974) festgestellte Neigung der Frauen zur Hypotonie erklärt werden kann, ist in diesem durch Morbidität und Alter geprägten Kollektiv nicht erkennbar. Deutlich nachweisbar ist jedoch die Abnahme der Ruhe-Herzfrequenz mit zunehmendem Alter und die Zunahme des Blutdrucks, der aufgrund der Gefäßverengung mit wachsendem Alter ansteigt (Neumann et al., 1994). Auch die zu erwartende Zunahme des Blutdrucks mit steigenden Body mass index läßt sich gut erkennen. Somit entspricht das bearbeitete Kollektiv weitgehend den aus der Literatur (u.a. Neumann et al., 1994) bekannten Verhältnissen für Herzfrequenz und Blutdruck.

Aufgrund all dieser Gegebenheiten handelte es sich bei dem hier analysierten

Patientenkollektiv um eine hoch selektierte Gruppe, die wegen der in der Literatur verankerten Vorkenntnisse besonders sensitiv auf die Wetterreize reagieren sollte. Einzig der kleine Anteil von weiblichen Patienten könnte dazu führen, daß die Wetterfühligkeit im untersuchten Kollektiv weniger stark ausgeprägt ist als in einem Kollektiv der Durchschnittsbevölkerung. Die Ergebnisse sind somit nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Aufgrund diverser Studien (z.B. MONICA Studie in Augsburg; Ärztezeitung, 1998) an herzkranken Patienten, scheint diese Kohorte jedoch aufgrund ihrer speziellen Disposition und Sensibilität für die Wetterfühligkeit von speziellem Interesse zu sein. Besonders aus dem Aspekt der **Hochrisiko-Selektion** heraus, ist es prinzipiell wünschenswert, besonders empfindliche Patientenkollektive herauszufiltern, um bei Erhärtung der Evidenz für Wetterfühligkeit durch eine Vielzahl von noch durchzuführenden Studien spezielle Warnungen für bestimmte Bevölkerungsgruppen aussprechen zu können. Nach einem Herzinfarkt klagen laut der Ärztezeitung (1998) viele Patienten über extreme Wetterfühligkeit. Herzinfarkt-Patienten sind dabei dreimal stärker betroffen als die Normalbevölkerung. 72% der Frauen und 46% der Männer klagen noch zwei bis zehn Jahre nach dem Infarkt über ihre extrem belastende Sensibilität gegenüber Wettereinflüssen. Geklärt werden soll deshalb weiterhin, bei welchen Wetterlagen die Beschwerden am stärksten sind und ob die Wetterfühligkeit nicht nur eine Folge des ersten Infarktes ist, sondern darüber hinaus sogar ein Prädiktor für einen weiteren Infarkt darstellt. Somit sind Studien dieser Art im Sinne der Risikoprävention besonders für schwerwiegende Ereignisse, die im schlimmsten Fall bis zum Tod des Patienten führen könnten von gesteigertem Interesse. Befindensstörungen bei Gesunden, die zwar den Tagesablauf der Betroffenen einschränken, jedoch kein erhöhtes Risiko für die Gesundheit im weitesten Sinne darstellen, sind erst von sekundärem Interesse.

Zu klären ist allerdings noch, in welcher Weise die Reaktionen einzelner Patienten zu dem im Kollektiv gefundenen Ergebnis beitragen. Nach Dirnagl (1976) gibt es hier drei Möglichkeiten:

- ◆ Nur ein geringer Teil der Patienten reagierte in bezug auf seine Leistung in idealer Weise auf das Wetter, der Rest weist keine Zusammenhänge auf.
- ◆ Die körperliche Leistungsfähigkeit aller Patienten hängt im Prinzip so vom Wetter ab, wie es die Ergebnisse gezeigt haben. Der Zusammenhang ist allerdings lose und von Zufallseinflüssen überlagert.
- ◆ Es gibt mehrere Gruppen von Patienten, die unter sich gleichartig, von Gruppe zu Gruppe jedoch verschiedenartig mit Leistungsschwankungen auf Wetterveränderungen reagieren.

Dirnagl kommt bei einer an über 2000 Personen und 15 Wochen andauernden Befindensuntersuchung („Münchener Föhnstudie“) zu dem Ergebnis, daß sich die Reaktionsmuster im Sinn des dritten Modells erklären lassen, wobei die Gruppenbildung allerdings nur schwach und diffus ausgeprägt war, was keine Aussicht auf Isolierung und genauere Analyse der Teilkollektive bot. Zusätzlich stellte Dirnagl fest, daß die Reaktionsverläufe einzelner Probanden die kollektive Tendenz des Zusammenhangs mit bestimmten Wetteränderungen nur in sehr schwacher Form widerspiegeln (vgl. hierzu

Fallbeispiele zweier ausgewählter Patienten im Anhang unter 2.4). Der häufig begangene Irrtum, es handle sich bei den Ergebnissen um eine an Einzelpersonen beobachtbare Folge von Ursache und Wirkung, führt zu groben Fehleinschätzungen der Erkenntnisse. Man muß somit immer bedenken, daß die in einem Kollektiv gewonnenen statistisch nachweisbaren Zusammenhänge auch nur auf Kollektive übertragbar sind (Dirnagl, 1976). Auch wenn sich aus der Literatur ein Anteil von 5 bis 15% an Beschwerden ergibt, die sich durch Wettereinflüsse erklären lassen, so wäre es eher die Ausnahme, daß sich bei einer Einzelperson ein derartiger Prozentsatz von Beschwerden immer wieder den gleichen Wettervorgängen zuordnen ließe (Dirnagl, 1982). Die systematische Abhängigkeit vom Wetter tritt also erst bei der Summation über das Kollektiv auf. Die mangelnde Reproduzierbarkeit vergleichbarer Abläufe beruht sowohl auf den Unterschieden von Person zu Person in der Reaktion (Ausmaß und Eintrittsgeschwindigkeit) auf Veränderungen des meteorologischen Milieus als auch auf der zeitlichen Inkonstanz der Reaktionsbereitschaft und der Reaktionsweise beim einzelnen Individuum. Ob es also im Einzelfall zu manifesten Auswirkungen kommt, hängt von einer Vielzahl von individuell und zeitlich wechselnden, externen und körperinternen Nebenbedingungen und Interferenzen ab. Auch hat der menschliche Organismus eine beträchtliche Zahl von Freiheitsgraden für die Bewältigung regulatorischer Aufgaben.

6. Methodikkritik und Vorschläge zu weiteren Studien

Die durchgeführte Studie versteht sich hauptsächlich als **explorative Studie** auf dem Gebiet der Wetterfühligkeit, das heißt, es sollten erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Wetter und körperlicher Leistungsfähigkeit bei Herzpatienten gesammelt werden, die später als feststehende Hypothesen in weiteren Studien überprüft werden sollen. Bei diesen sollten die Messung der Probanden dann idealerweise unter strengeren Bedingungen ablaufen, als es in den hier analysierten Patientenrehabilitationen der Fall war. Diese liefen ursprünglich nicht mit der Intention ab, Datenmaterial für eine medizin-meteorologische Untersuchung zu erheben, sondern wurden erst im Nachhinein dafür verwendet. Um aber die Zusammenhänge zwischen den Wettereinflüssen und der körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten einer Herzrehabilitation noch reliabler und valider zu ausarbeiten, müßte man die Kontrolle von zusätzlichen Wirkfaktoren stärker gewichten, als dies hier möglich war.

Medizinische Relevanz:

Aufgrund der explorativen Intention wurden gerade bei den **kontinuierlichen Zielgrößen** signifikante Effektschätzer im Ergebnisteil herausgestellt (Abfall der Herzfrequenz in Ruhe um 0,6 Schläge/Minute bei höherer relativer Feuchte im Gesamtkollektiv und Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe um 3-4 Schläge/Minute bei höherer Lufttemperatur bzw. höherem Wasserdampfdruck im Frauenstratum), die von der Größenordnung zum Teil sehr klein und nicht medizinisch relevant sind, jedoch helfen sollen, neue Hypothesen zum Zusammenhang Wetter und körperliche Leistungsfähigkeit (von Herzreha-Patienten) zu generieren und ihre Relevanz in speziell dafür angelegten Studien zu überprüfen. Dazu müssen zwei Dinge

bedacht werden. Zum einen ist die Veränderung der Wetterparameter um einen Interquartilsabstand innerhalb eines Tages relativ leicht möglich und folglich laufen häufig wesentlich größere „Wettersprünge“ ab, die dann auch stärkere Effekte zur Folge hätten. Zum anderen beziehen sich die Effektschätzer auf ein Kollektiv mit 872 Personen und insgesamt 2349 Beobachtungen, das heißt, sie geben nur den Durchschnitt für das gesamte Kollektiv an, was bedeutet, daß für einzelne Personen die Effekte wesentlich größer sein können. In bezug auf die **dichotomen Zielgrößen** fielen die beobachteten Effekte wesentlich stärker aus. Eine Verdopplung oder sogar Verdreifachung des Risikos einer ST-Streckensenkung bei den Männern oder für ventrikuläre Extrasystolen bei den Frauen ist mit Sicherheit medizinisch höchst relevant und sollte bei der Durchführung von Ergometrien an Herzkranken auf jeden Fall bedacht werden. Die Deutlichkeit und medizinische Relevanz der Ergebnisse für die dichotomen Zielgrößen dagegen ist nicht nur ein höchst erfreulicher Aspekt der Analyse, sondern dient auch als Bestätigung dafür, daß es durchaus sinnvoll ist, die Untersuchungen in diesem Forschungsbereich fortzusetzen.

Statistische Methodik:

Die Analyse des „missingness patterns“ legte nahe, daß es sich um die Struktur „missing completely at random“ handelt, was die Grundlage für die Verwendung der drei komplexeren statistischen Modelle ist. Auch wurde in den Modellen für fehlende Ergometrie-Meßtermine korrigiert. Aufgrund dieses Ergebnisses, ist die Berechnung und Interpretation der Effektschätzer als äußerst valide anzusehen.

Neben der Untersuchung der medizinischen Aspekte lag ein Schwerpunkt der Arbeit auch auf der Statistik. Ziel war es, geeignete „moderne“ statistische Modelle zu finden, mit denen sich Studien dieser Art effektiv und valide auswerten lassen. Der Vergleich dreier Modelle (mit ihren diversen Untermodellen) sollte der Untersuchung der Glaubhaftigkeit und Brauchbarkeit der Ergebnisse dienen. Die Tatsache, daß in bezug auf die kontinuierlichen Zielgrößen im Gesamtkollektiv alle drei vollkommen unterschiedlichen statistischen Rechenmodelle quasi identische Effektschätzer liefern, verleiht den gefundenen Ergebnissen zusätzlich Nachdruck. Da die statistischen Modelle auf höchst unterschiedlichen Annahmen und Prozeduren beruhen, zeigt diese Übereinstimmung, daß nicht spezielle statistische Verfahren sondern die Daten selbst zu den vorliegenden Ergebnissen geführt haben. Aufgrund von Korrelationsanalysen zwischen den Meßterminen der Patienten (vgl. Anhang, 2.5) wurde nicht nur die relativ einfache Arbeitskorrelationsmatrix „exchangeable“ gewählt, sondern auch die (für eine abnehmende Korrelation zwischen den Meßterminen stehende) „autoregressive“-Struktur. So geben die vergleichbaren Ergebnisse bei der Schätzung der Effekte mit den unterschiedlichen Strukturen der Arbeitskorrelationsmatrix („exchangeable“, „auto-regressive“, „unstructured“ und „independent“) sowohl beim GEE-Modell als auch beim REM eine Bestätigung dafür, daß die Ergebnisse als relativ robust anzusehen sind. Im Großen und Ganzen bestätigt sich aber die in der Literatur gefundene Behauptung (vgl. Kapitel I.4.3), daß eine evtl. nicht-korrekte Wahl der Arbeitskorrelationsmatrix einen Effizienzverlust mit sich bringt, die verwendeten empirisch-basierten Effektschätzer jedoch relativ robust gegen eine solche Fehlannahme sind. Aus diesem Grund wurde bei der Analyse

der Strata mit den GEE-Modellen ausschließlich die signifikanten Ergebnisse mit der relativ einfachen, aber a priori durchaus plausiblen „exchangeable“-Struktur präsentiert.

Die angewendeten statistischen Modelle (GEE, REM und MLM, vgl. Kapitel I.4.3 – I.4.5) sind für die vorliegende Datenstruktur (viele Patienten mit relativ wenigen wiederholten Messungen pro Patient) vorteilhafter als die sogenannten „Generalized additive models“ (GAM), die durch die Anwendung von „smoothing functions“ (loess oder smoothing splines) eine eventuell noch bessere Datenanpassung ermöglichen und häufig in Schadstoffstudien verwendet werden (Kassomenos et al., 2001; Pekkanen et al., 2002; Braga et al., 2002; Hajat et al., 2002). Diese sind besser geeignet für wenige Probanden, die sehr häufig untersucht werden.

Meteorologische Methodik:

In diversen Studien zu Einflüssen von Lufttemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit zeigte sich ein zeitlich verzögerter Effekt auf Morbidität und Mortalität, wobei es sich meist um ein bis drei Tage handelte, zum Teil aber noch längere Einflusszeiten berücksichtigt wurden (Baker-Blocker, 1982; Braga et al., 2002; Hajat et al., 2002). Sarna et al. (1977) konnten zum Beispiel zeigen, daß die Herzinfarktinzidenz mit verzögerten meteorologischen Effekten ein bis drei Tage vor dem Event assoziiert ist. Auch in Untersuchungen zu Einflüssen von Luftschadstoffen auf koronare Ereignisse konnten überwiegend verzögerte Effekte festgestellt werden (Kim et al., 2003; Schwartz, 2000; Pekkanen et al., 2002; Peters et al., 2000). Aus diesem Grund wurde auch in der vorliegenden Arbeit ein solcher Ansatz gewählt.

Die in dieser Studie als Einflußfaktor ausgewertete relative Feuchte ist als unabhängiger Parameter nicht sehr günstig, da die relative Feuchte eigentlich kein wirkliches Maß für den Feuchtegehalt der Luft darstellt. Die relative Feuchte hängt hauptsächlich von der gerade vorherrschenden Lufttemperatur und der damit verbundenen maximalen Menge an Wasserdampf ab, die die Luft unter diesen Bedingungen aufnehmen kann. Dies bedeutet aber, daß je nach Lufttemperatur der gleiche Zahlenwert der relativen Feuchte für ganz unterschiedliche Werte in der absoluten Luftfeuchte stehen kann. Generell ist die relative Feuchte in der Herbst/Winter-Saison somit höher. Aus diesem Grund wurde zusätzlich zur relativen Feuchte auch der Wasserdampfdruck ausgewertet. Da aber in sehr vielen Studien zur Schadstoffbelastung (Partikel und Gase) die relative Feuchte als Confounder in die jeweiligen Rechenmodelle mit aufgenommen wird, sollte in dieser Arbeit Interesse halber nicht auf die relative Feuchte als Einflußgröße verzichtet werden. Die Untersuchung der Äquivalenttemperatur ergab als Kombinationsmaß für Lufttemperatur und Wasserdampfdruck keine neuen Erkenntnisse, da ihre Effektschätzer nur dann signifikant waren, wenn auch die Schätzer für die Lufttemperatur und den Wasserdampfdruck signifikant waren. Der erhoffte Effekt, daß die Äquivalenttemperatur aufgrund der Kombination beider Einflußgrößen vielleicht das „bessere Maß“ für den Einfluß des Wetters auf die Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten darstellt, da sie quasi das vorherrschende Temperatur-Feuchte-Milieu, das für die Entwicklung diverser Biowetter-Modelle eine wichtige Rolle spielt, in einem Parameter abbildet, hat sich also nicht gezeigt.

Medizinische Methodik:

Die Vorstart-Herzfrequenz (hier als Ruhe-Herzfrequenz bezeichnet) wird unmittelbar vor einer körperlichen Aktivität gemessen. Allein durch eine Bewegungsvorstellung kann eine Herzfrequenzbeschleunigung erzielt werden. Ursache ist der innere Erregungszustand (Hollmann et al., 1990), der auch durch die Einflüsse des Wetters verändert werden kann. Aus diesem Grund wurden die Leistungsparameter vor der Ergometrie zur Analyse in dieser Arbeit ausgewählt.

Da sich, wie schon in Kapitel I.3.3 erwähnt, der diastolische Blutdruck passiver als das Herz verhält und die Anpassungserscheinungen bei Belastung wesentlich geringer sind (Badtke, 1995), hat der bei der ergometrischen Belastung gemessene diastolische Blutdruck nur eine geringe diagnostische Bedeutung. Er steigt dabei gar nicht oder nur wenig an, oft fällt er sogar (Neumann et al., 1994). Der diastolische Blutdruck verhält sich demnach sehr unterschiedlich. Er wurde dennoch in dieser Arbeit mit in die Wetterfühligkeitsuntersuchungen mit einbezogen, um ein komplettes Bild vom Blutdruckverhalten unter verschiedenen Wettereinflüssen zu bekommen.

Die dritte Erholungsminute wurde gewählt, da die Werte in ihr interindividuell weniger Schwankungsbreite aufweisen als in der ersten oder zweiten Erholungsminute. Außerdem sollten die Werte in der dritten Minute zwar noch über den Ausgangswerten liegen, doch bereits wieder relativ nah daran (Hottenrott, 1993) und so ist die Differenz zwischen dem Wert bei submaximaler Belastung und der dritten Erholungsminute ein günstiger Parameter für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei Untrainierten wird bei der Fahrradergometrie nur selten die maximale aerobe Kapazität erreicht, da eine schnelle lokale Ermüdung in der Quadrizepsmuskulatur stattfindet, die eine leistungslimitierende Rolle spielt. Der Ermüdungseffekt tritt bereits ein, bevor das maximal mögliche Herzminutenvolumen erreicht ist. Außerdem werden nur 60% der Gesamtmuskulatur für die Belastungsumsetzung einbezogen, was sich auf die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit nachteilig auswirkt (Stauzenberg et al., 1990). Wie schon in Kapitel I.3.4 erwähnt, ist es gerade bei weniger leistungsfähigen Patienten angebracht, einen submaximalen Test (Abbruch vor der Erschöpfung bzw. vor Erreichen von Ausbelastungswerten) durchzuführen, was bei den hier verwendeten Daten auch geschehen ist.

Vorschläge für weitere Studien:

Da die Daten für diese Analyse erst nach Beendigung der Patientenaufenthalte in Timmendorfer Strand für Studienzwecke gewonnen werden konnten, wurden die **Wetterdaten** erst im Nachhinein für den Studienzeitraum beim Deutschen Wetterdienst für die nächstgelegene Wetterstation bestellt. Günstiger wäre es natürlich gewesen, die meteorologischen Parameter während der ablaufenden Tests direkt vor Ort zu messen. So hätte man wesentlich genauere Schwankungen für jeden einzelne Ergometrie untersuchen können. Ein häufiger Kritikpunkt bei Untersuchungen dieser Art ist, daß die standardisierte Zimmertemperatur, bei der alle Ergometrien absolviert wurden, und die **Temperatur der Außenluft** natürlich nicht identisch sind. Dem ist aber entgegenzustellen, daß nicht die sofortigen Effekte des Kreislaufs auf kurzfristige Temperaturschwankungen (wie z.B. die

therapeutisch nutzbare „leichte Kühle“; Schuh, 1998), sondern die Effekte der Lufttemperatur als Indikator für das vorherrschende Wetter oder die Wetterlage in dieser Arbeit von Interesse waren. Auch kann die Außenlufttemperatur über den Wasserdampfdruck indirekt Einfluß auf die Innenräume nehmen. Dieser ist eine Funktion der Temperatur, trägt also die Merkmale der Außenluft und dringt nach Dirnagl (1980) ebenso wie der Luftdruck annähernd unverändert, nur wenig verzögert, in die Innenräume ein (abhängig vom Lüftungsvorgang). Die Temperaturänderungen im Freien verlaufen häufig parallel zu denen des Wasserdampfdrucks (Dirnagl, 1985). Der Wasserdampfdruck ist ein kaum verhaltensmäßig modifizierbares Klimaelement. Allerdings ist seine zeitliche Veränderlichkeit in Abhängigkeit von der Großwetterlage und vor allem von der Jahreszeit sehr viel größer als beim Luftdruck. Die gesamte Wetterkonstellation des Tages wird einen Menschen somit eher beeinflussen, falls er überhaupt darauf reagiert, als die kurze Zeit im Raumklima des Trainingszimmers. Auch Dirnagl stellte fest (1985), daß es vorrangig auf die nächtliche und morgendliche Exposition (auf dem Weg zu und von der Arbeit) außerhalb der klimatisierten Räume ankommt, und daß die Beziehung zu den morgendlichen Verhältnissen am engsten ausfällt.

Interessant wäre ebenfalls eine **häufigere Messung** der einzelnen Patienten, zum Beispiel jeden Tag oder zumindest dreimal in der Woche. Auf diesem Weg wären die Reaktionen auf unterschiedlichste Wetterlagen und Schwankungen der Einzelparameter besser erfaßbar gewesen. Durch die häufige Beobachtung einer Person würden auch die individuell leistungsbestimmenden Faktoren mehr auffallen und könnten eventuell aus dem Datenmaterial herausgefiltert werden.

Durch eine strikte Trennung von Patienten mit unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen (**Subgruppen**), wie Alter, Geschlecht, Neigung zu Hypertonie oder Hypotonie, könnte die wahrscheinlich verschieden starke Einflußnahme des Wetters durch Vergleiche herauskristallisiert werden. Besonders bei Patienten mit Operationen, wie es bei einem Großteil dieses Kollektivs der Fall war, könnte zusätzlich ein Zusammenhang zwischen Narbenschmerzen und dem Wetter eingehend untersucht werden. Dazu wäre allerdings eine größere Fallzahl notwendig, da die verwendeten statistischen Modelle sonst keine validen Ergebnisse liefern können.

Zusätzlich zu den objektiven Meßwerten könnten von den Patienten Fragebögen über das **subjektive Befinden** und die Selbsteinschätzung der Wetterabhängigkeit ausgefüllt werden, die Aufschluß über einen möglichen Unterschied zwischen beiden Ergebnissen geben würden.

Auch eine **ständige Überwachung** von einigen wenigen Patienten anhand von am Handgelenk montierten Pulsmessern könnte bei gleichzeitiger Registrierung der Wetterwerte Aufschluß geben, wann Wetterreize eintreten und wieder nachlassen bzw. ob Biowetter-Vorhersagen mit den tatsächlichen Reaktionen übereinstimmen oder nicht. Die beobachteten Personen dürften sich dabei natürlich nicht anderen Puls stimulierenden starken Reizen aussetzen bzw. müßten ein sogenanntes Aktions-Tagebuch führen, was in manchen Studien

bereits verwendet wird, meist aber relativ schwierig zu realisieren ist. Auch muß man sich darüber klar werden, je kleiner die Probandenzahl, desto länger müßte der Beobachtungszeitraum für stichhaltige, signifikante Ergebnisse kalkuliert sein.

Denkbar wäre auch, daß die Patienten so kurz nach ihrem Infarkt bzw. kardiovaskulären Zwischenfall (wie dies hier der Fall war) in der Reha-Einrichtung so gut betreut wurden und so gut mit Medikamenten (z. B. Beta-Blockern) und gesundheitsfördernden Maßnahmen versorgt wurden, daß die Einflüsse des Wetters zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht deutlich zum Tragen kamen. Erst zu Hause könnten sich im Lauf der Zeit die Probleme bezüglich der Wetterfühligkeit zeigen, da der Patient dann wieder eigenverantwortlich mit seiner bestehenden Krankheit und den daraus resultierenden Ängsten umgehen muß, was schon allein psychisch einen großen Unterschied zum Reha-Aufenthalt darstellt. Weitere **Follow-up-Untersuchungen** wären also bei diesem Patientenkollektiv auf jeden Fall wünschenswert. Generell ist die Medikamenteneinnahme als relativ schwer einzuschätzende Störgröße anzusehen. Entsprechend der gängigen Meinung, daß eine bestehende Krankheit, wie sie bei den Patienten hier vorlag, grundsätzlich einen Angriffspunkt für Wetterfühligkeit schafft, müßte das untersuchte Kollektiv erwartungsgemäß noch deutlichere Reaktionen auf die untersuchten Wetterparameter zeigen, als dies der Fall war. Interessant wären deshalb also auch wiederholte Untersuchungen in den ersten Wochen zu Hause, was aber durch die höchst unterschiedlichen Wohnorte und Wohnumstände zusätzlich mehr problematische, verzerrende Aspekte einbrächte.

Vielversprechend wäre allerdings auch eine Untersuchung des Kollektivs bezüglich anderer, „**modernerer**“ **Wetterparameter**, wie z.B. Sferics, niederfrequente Luftdruckschwankungen und objektive Wetterklassen beruhend auf Vorticityberechnungen (Wirbelbewegung in der Atmosphäre), aber auch die Veränderung von Luftdruck, Lufttemperatur und Wasserdampfdruck im Vergleich zu den vorangegangenen Tagen (speziell Wetterumschwünge). Nach McGregor (2001) sind vor allem Parameter wie die Taupunkttemperatur, die Trockentemperatur des Aspirationspsychrometers (geschützt vor Strahlung und Feuchte) und der Wind wichtige Einflußgrößen. Ob die Bevölkerung aber eher auf die **Wetterakkorde** (Wetterlagen, Luftmassen) oder einzelne Wetterparameter reagiert bleibt in der biosynoptischen Forschung weiterhin ungeklärt. Auf eine Untersuchung von Wetterklassen wurde in dieser Arbeit allerdings verzichtet, da die Häufigkeit der indifferenten Wetterklasse (ohne Aussagekraft bzgl. biosynoptischer Einflüsse) in der Regel über 50% beträgt (Jakobi, 1997) und somit nur wenig unterschiedliche aussagekräftige Wetterakkorde in die statistische Analyse einfließen könnten. Doch auch ein weiterer Grund sprach gegen die Auswertung von biosynoptischen Wetterklassen. Große Probleme für die statistische Bearbeitung und Prüfung ergeben sich auch aus dem unvermeidlichen Unterschied zwischen dem tatsächlichen Zeitpunkt des Eintreffens der medizinischen und meteorologischen Ereignisse und ihrer organisatorisch bedingten Einordnung in ein relativ grobes Zeitraster. Wetteränderungen und Befindlichkeitsschwankungen sind in der Mehrzahl ganz unregelmäßig über den Tag verteilt, so kann für die Datensammlung auch selten ein kürzeres Zeitintervall als ein ganzer Tag gewählt werden. Deshalb ist die Beurteilung des

Zusammentreffens zweier Ereignisse mit einer entsprechenden Unschärfe behaftet. Sie wirkt sich vor allem dann störend aus, wenn an einem Tag mehrere Wetteränderungen, die für sich nur wenige Stunden dauern, aufeinanderfolgen (Dirnagl, 1985). Daraus ergibt sich die Frage, welche der Wetterphasen ordnet man dem Tag als bestimmend zu bzw. wann ruft jede einzelne dieser Wetterphasen eine Reaktion im Organismus hervor? Die Zeit kommt also auch in Gestalt von rhythmischen Änderungen der Ausgangslage und Ansprechempfindlichkeit auf Reize, als Zeitverzögerung zwischen Reiz und Reizantwort des Körpers ins Spiel. Auf die Verwendung von Wetterklassen und deren Einfluß auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten wurde deshalb bewußt verzichtet.

In dieser Arbeit wurden **Tagesmittelwerte** aus den stündlichen Messungen des Deutschen Wetterdienstes für Luftdruck, Wasserdampfdruck, Lufttemperatur, Äquivalenttemperatur und relative Feuchte verwendet. Da der Mittelwert sehr sensibel auf Ausreißer in beide Richtungen reagiert, drücken sich zumindest starke Änderungen der Wetterparameter auch im Tagesmittelwert aus. Die stündlichen Schwankungen in den Wetterparametern können durch den Tagesmittelwert aber natürlich nicht abgebildet werden. Schwierigkeiten bei der Auswertung der Zusammenhänge bereitete zusätzlich noch die Verteilung der Ergometrien auf den ganzen Tag. So ist es typisch für die Messungen, die am Vormittag stattfanden, daß die für den Meßtag berechneten Tagesmittelwerte für den jeweiligen Patienten noch gar nicht zum Tragen kamen, sondern eher die Werte des Vortages. Aus diesem Grund wurden sowohl die Tagesmittelwerte von den vergangenen drei Tagen als auch ein Mittelwert aus diesen Tagen und dem aktuellen Tag (Vier-Tages-Durchschnitt) in die Modellrechnungen mit einbezogen. Auch Dirnagl benutzte bereits in diversen Studien in den 70-er Jahren bei der Lufttemperatur eine gewichtete Differenz zu den Vortagen und konnte zeigen, daß diese eine wesentliche Rolle bei der Symptomentwicklung der Wetterfühligkeit spielen. Zu einer möglichen Reizantwort-Verzögerung konnten allerdings in der Literatur keine genaueren Zeitangaben gefunden werden. Außerdem wurde angenommen, daß die Leistungsparameter nicht viel früher (Vorfühligkeit) auf die Wetterparameter reagieren.

Eine Beeinflussung der aktuellen Eintrittswahrscheinlichkeit von Beschwerden durch die Häufigkeit in den vorhergehenden Zeitabschnitten wurde nicht berücksichtigt. Letzteres ist bei vielen pathopsychologischen Verlaufsgrößen im Sinn einer Erhaltungsneigung der Fall. Doch es kommt auch vor, daß auf eine Häufung gesetzmäßig eine Verringerung der Inzidenz folgt, weil der Bestand an anfälligen Individuen vorübergehend mehr oder weniger ausgeschöpft ist (Dirnagl, 1985). Dies ist eher bei Auswertungen von endemischen Krankheiten ausgelöst durch Wetterveränderungen zu beachten, bei der Leistungsmessung fällt dieser Aspekt wohl nicht ins Gewicht.

7. Schlußfolgerung

Die Analyse zeigt, daß Veränderungen in den meteorologischen Parametern Veränderungen bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und EKG-Veränderungen (ST-Streckensenkung, ventrikuläre Extrasystolen) bei den Patienten einer Herzrehabilitation hervorrufen können.

Die beobachteten Effekte traten teils sofort, teils zeitlich verzögert auf. Frauen scheinen auch in dieser Studie stärker und auf andere Weise auf die Wettereinflüsse zu reagieren. Zusammen mit Erkenntnissen aus anderen Studien, die belegen, daß z. B. bei plötzlich fallenden bzw. steigenden Temperaturen das Risiko für einen Myokardinfarkt stark ansteigt, legen die Ergebnisse dieser Analyse nahe, daß einzelne meteorologische Parameter Veränderungen der Herzfunktion und damit als Folge auch unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse besonders bei vorgeschädigten, sensiblen Individuen hervorrufen könnten.

Die in dieser Arbeit entstandenen Ergebnisse liefern im Kontext des gegenwärtigen Wissensstandes und der aktuellen Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Wetter und Leistungsfähigkeit von Herzpatienten, was sich vereinfacht mit den wichtigsten Faktoren in folgender Funktionsgleichung darstellen läßt.

$$\text{Leistung} = f(\text{Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Reha-Effekt, Wetterparameter}) \quad (5.1)$$

Daß die Wettereinflüsse nur ein Faktor unter vielen Milieu-Einflüssen sind (Abb. 5.3), die in die Regulationsfunktionen des Organismus eingreifen und so auch die körperliche Leistungsfähigkeit des Menschen beeinflussen können, ist unbestritten. Wichtig ist jedoch, daß in dieser Studie gezeigt werden konnte, daß die Wettereinflüsse auf jeden Fall einen Platz in Formel (5.1) einnehmen. Folglich lohnt es auf sicher, durch zukünftige Arbeiten und Projekte den Aspekt der wetterabhängigen Leistungsfähigkeit noch genauer zu durchleuchten.

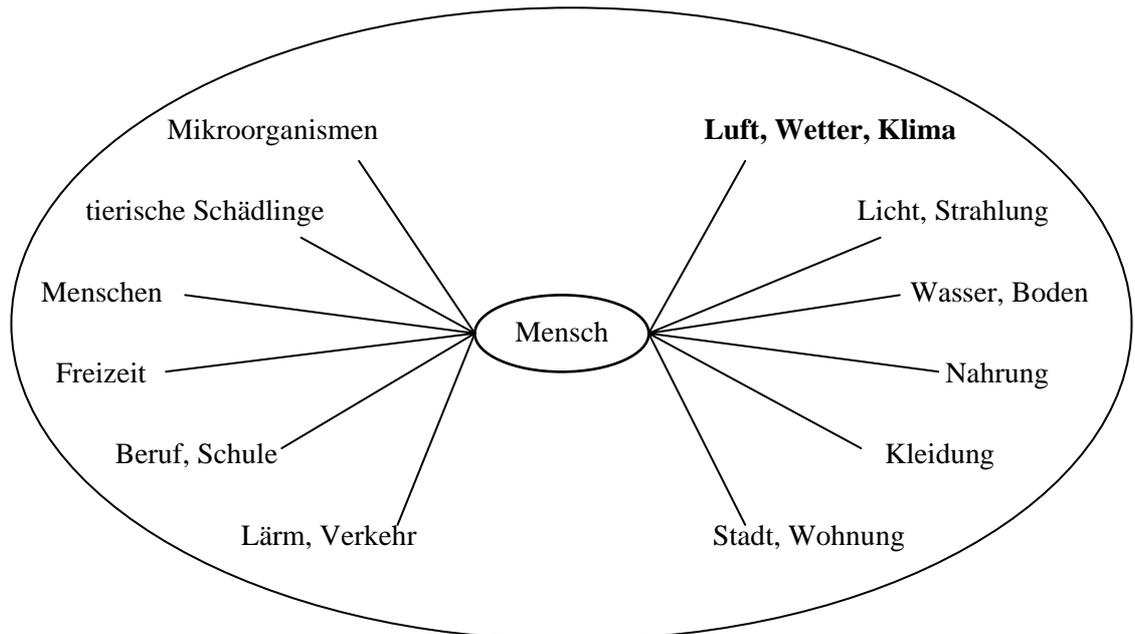


Abb. 5.3: Einordnung der Wetterwirkungen in die Milieu-Einflüsse auf den Menschen (Vortrag Dirnagl, 1982).

Man muß sich bei den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen allerdings davor hüten, die statistischen Korrelationen vorschnell als Beweis für kausale Zusammenhänge anzusehen. Aus diesem Grund soll diese Arbeit auch nur den Einstieg zu weiteren Studien (mit anderen Patientenkollektiven) über den Zusammenhang zwischen Wetter und körperlicher Leistungsfähigkeit darstellen.

Die Abkehr von Untersuchungen, die sich allein auf das subjektive Befinden konzentrieren und der Beginn von Studien über Beziehungen zwischen „harten“, objektiven Daten, wie die Leistungs- und EKG-Parameter dieser Arbeit, und den Wetterwerten stellen für eine valide Herangehensweise an das Forschungsgebiet der Wetterfühligkeit die ersten Weichen.

Für den Einzelnen und somit auch für den Arzt entsteht trotz großem Interesse und hoher Erwartungshaltung der Bevölkerung und der Medien bezüglich jeglicher neuer Erkenntnisse zur Wetterfühligkeit zunächst dennoch keine direkt übernehmbare Folgerung aus dem durch die Statistik gewonnenen Wissen um die Existenz und das Ausmaß des Einflusses von verschiedenen Wetterparametern auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die elektrophysiologischen Abläufe im Herzen bei Patienten einer Herzrehabilitation. Nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit trifft die im Kollektiv gewonnene Erkenntnis auch auf den Einzelfall zu.

VI. Literaturverzeichnis

ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 260-315. (update: 2002).

Ackermann H. *Das Wetter und die Krankheiten*. Acad. Buchhandlung, Kiel. 1894.

Ärztezeitung. *Kardiologie / Analyse des Augsburger Herzinfarktregisters*. Nach einem Herzinfarkt klagen viele Patienten über extreme Wetterfühligkeit. 09.07.1998.

Assmann D. *Die Wetterfühligkeit des Menschen*. Fischer-Verlag, Jena. 1963.

Auliciems A, Frost DB. Temperature and cardiovascular deaths in Montreal. *Int J Biometeorol*. 1989; 33: 151-6.

Auliciems A, Skinner JL. Cardiovascular deaths and temperature in subtropical Brisbane. *Int J Biometeorol*. 1989; 33: 215-21.

Auliciems A, DiBartolo L. Domestic violence in a subtropical environment: police calls and weather in Brisbane. *Int J Biometeorol*. 1995; 39: 34-39.

Badtke G. *Lehrbuch der Sportmedizin*. Johannes Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg/Leipzig. 1995; 3. Auflage.

Baker-Blocker A. Winter weather and cardiovascular mortality in Minneapolis-St. Paul. *Am J Public Health*. 1982; 72(3): 261-5.

Ballester F, Corella D, Perez-Hoyos S, Saez M, Hervas A. Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991-1993. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(3): 551-61.

Baumgartner A. *Biometeorologie*. Promet. 1982; 3/4: 1-4.

Beer SI, Kannai YI, Waron MJ. Acute exacerbation of bronchial asthma in children associated with afternoon weather changes. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(1): 31-5.

Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variations in chronic heart failure hospitalization and mortality in France. *Circulation*. 1999; 100: 280-6.

Bouma JJSHJW. *Human Biometeorology and Geopathology*. *Experientia*. 1987; 43(1): 1-2.

Bouma JJSHJW. A short history of human biometeorology. *Experientia*. 1987; 43(1): 2-6.

Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. Cities. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(9): 859-863.

Brezowsky H. Abhängigkeit des Herzinfarkts von Klima, Wetter und Jahreszeit. *Archiv für Kreislaufforschung*. 1965; 47 (1-2): 159-87.

Brezowsky H. Über die Abhängigkeit physiologischer Wettervorgänge. *Int J Biometeorol*. 1965; 9(3): 253-9.

Bruce N, Elford J, Wannamethee G, Shaper AG. The contribution of environmental temperature and humidity to geographic variations in blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1991; 9: 851-8.

Bucher K. Die objektive Analyse des Wetters unter medizinmeteorologischen Gesichtspunkten als Grundlage für die Beratung und Forschung. *Wetter und Leben - Zeitschrift für angewandte Meteorologie*. 1991 (43. Jahrgang): 251-68.

Burroughs WJ, Crowder B, Robertson T, Vallier-Talbot E, Whitaker R. *A guide to weather*. US Weldon Owen Inc. published by Fog City Press, San Francisco. 1996.

Burton P, Gurrin L., Sly P. Tutorial in biostatistics. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Statistics in Medicine*. 1998; 17: 1261-91.

Celenza A, Fothergill J, Kupek E, Shaw RJ. Thunderstorms associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *BMJ*. 1996; 312(7031): 604-7.

Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and non-migraineurs. *Headache*. 1999; 39(5): 335-8.

Christmann A. Generalisierte lineare Modelle mit SAS 8e. KSFE, Potsdam. 20.-21.02.2003: <http://www.uni-potsdam.de/u/ksfe2003/Anlagen/christmann1.pdf>; 13.09.03.

Collins KJ, Easton JC, Belfield-Smith H, Exton-Smith AN, Pluck RA. Effects of age on body temperature and blood pressure in cold environments. *Clinical Science*. 1985; 69: 465-70.

Cooke LJ, Rose MS, Becker WJ. Chinook winds and migraine headache. *Neurology*. 2000; 54(2): 302-7.

Creason J, Neas L, Walsh D, Williams R, Sheldon L, Liao D, Shy C. Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2001; 11(2) : 116-22.

Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(1): 80-7.

Danet S, Richard F, Montaye M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marécaux N, Amouyel P. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. *Circulation*. 1999; 100: e1-e7.

DeBusk RF, Haskell W. Symptom-limited vs. heart-rate-limited exercise testing soon after myocardial infarction. *Circulation*. 1980; 61(4): 738-43.

Delkujow A. in: GEO. Verlag Gruner + Jahr AG&Co., Hamburg. 2002; 09: 160.

De Lorenzo F, Sharma V, Scully M, Kakkar VV. Cold adaptation and the seasonal distribution of acute myocardial infarction. Q J Med. 1999; 92: 747-51.

De Rudder B. Grundriß der Meteorobiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin. 1952.

De Senarclens C, Assimacopoulos A, Altherr JD, Andry C, Bloch A. Myocardial infarction and meteorology. Schweiz Med Wochenschr. 1980; 110(50): 1931.

Deutscher Wetterdienst. Aspirations-Psychrometer-Tafeln. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig. 1976.

Dirnagl K. Wettereinflüsse auf den Menschen - therapeutische Konsequenzen. Die Heilkunst. 1974; 87. Jahrgang; Heft 8: 1-5.

Dirnagl K. Vergleiche zwischen individuellen und kollektiven Befindensschwankungen und deren Beziehungen zu Wettervorgängen in: Neue Errungenschaften der Biometeorologie und praktische Anwendungen der natürlich und künstlich erzeugten Höhenverhältnisse. Konferenz in Ancona, 1976.

Dirnagl K. Neuere Untersuchungsergebnisse zur Beeinflussung des menschlichen Befindens durch das Wetter. Therapiewoche. Karlsruhe, 1977; Nr. 27: 1-8.

Dirnagl K. Wetter und Befinden. Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde. Stuttgart, 1977; Nr. 24: 129-32.

Dirnagl K. Wirkfaktoren und -prinzipien des Klimas. Die Heilkunst. München, 1980; 93. Jahrgang, Heft 8: 1-4.

Dirnagl K. Wetter und Schmerz. Zeitschrift für physikalische Medizin. 1981; Nr. 2: 103-12.

Dirnagl K. Wettereinflüsse auf Befinden und Krankheit. Vortrag auf dem 87. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation in Göttingen, 24. September 1982.

Dirnagl K. Zur Problematik der medizinischen Wettervorhersage in: XIII. Medicinale. (Hrsg. Barkow D, Graul EH). Iserlohn, 1983: 51-65.

Dirnagl K. Wettereinflüsse auf Befinden und Krankheit in: An den Grenzen der Schulmedizin. (Hrsg. Oepen J). Deutscher Ärzteverlag, Köln. 1985: 329-61.

Dirnagl K, Faust V, Hausdorf K, Pillau H. Expertendiskussion Biometeorologie: Wetter, Klima und Gesundheit. Münchener Medizinische Wochenschrift. 1987; 129. Jahrgang; 40: 20-6.

Dirnagl K. Bioklimatische Wirkfaktoren und Wirkungsmechanismen in ihrer Bedeutung für die Klimatherapie. Kompendium der Balneologie und Kurortmedizin. (Hrsg. Schmidt KL). 1989: 233-7.

Dockery DW, Pope CA 3rd, Kanner RE, Martin Villegas G, Schwartz J. Daily changes in oxygen saturation and puls rate associated with particulate air pollution and barometric pressure. Res Rep Health Eff Inst. 1999; 83: 1-19 und 21-8.

Dominici F, Zeger SL. A measurement error model for time series studies of air pollution and mortality. Biostatistics. 2000; 1(2): 157-175.

Donaldson GC, Keatinge WR, Saunders RD. Cardiovascular responses to heat stress and their adverse consequences in healthy and vulnerable populations. Int J Hyperthermia. 2003; 19(3): 225-35.

Driscoll DM, Stillman DN. Weather and emotional state: a search for associations between weather and calls to telephone counselling services. Int J Biometeorol. 2002; 47: 21-34.

Dunlop DD. Regression for longitudinal Data: a bridge from least square regression. The American Statistician. 1994; 48(4): 299-303.

Elster AD, Bleyl J. Seasonality of triplet births in the USA. Hum Biol. 1991; 63(5): 711-8.

Elwood PC, Beswick A, O'Brien JR, Renaud S, Fifield R, Limb ES, Bainton D. Temperature and risk factors for ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective study. Br Heart J. 1993; 70: 520-3.

Enquesslassie F, Dobson AJ, Alexander HM, Steele PL. Seasons, Temperature and coronary disease. Int J Epidemiol. 1993; 22(4): 632-6.

Esquenet P, Boudet J, Sevestre-Pietri MA, Ganry O, Pietri J. Effect of meteorological variations on the emergence of deep venous thrombosis of the leg. J Mal Vasc. 1997; 22(4): 244-8.

Faller A. Der Körper des Menschen. Georg-Thieme-Verlag. Stuttgart-New York. 1999; 13. Auflage.

Fanger PO. Thermal Comfort. Mc Graw Hill Verlag, New York/Düsseldorf. 1970.

Faust V. Wetterfühligkeit. Mosaik-Verlag, München. 1977.

Faust V. Biometeorologie: der Einfluß von Wetter und Klima auf Gesunde und Kranke. Hippokrates Verlag, Stuttgart. 1978, 2. Auflage.

Feigin VL, Nikitin YP, Bots ML, Vinogradova TE, Grobbee DE. A population-based study of the associations of stroke occurrence with weather parameters in Siberia, Russia (1982-92). European Journal of Neurology. 2000; 7: 171-8.

Field TS, Hill MD. Weather, Chinook and stroke occurrence. Stroke. 2002; 33(7): 1751-8.

Fink AM, Mayer W, Steiner A. Seasonal variation of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. *Thromb Res.* 2002; 106(2): 97-100.

Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leucocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Int J Epidemiol.* 1990; 19(4): 889-93.

Fries R, Jung J, Özbek C, Bay W, Schieffer H, Heisel A. Influence of thermal stress on the incidence of acute myocardial infarction in a temperate climate. *Cardiology.* 1998; 90: 67-71.

Frison L, Pocock SJ. Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Statistics in Medicine.* 1992; 11: 1685-1704.

Froelicher VF, Perdue S, Pewen W, Risch M. Application of meta-analysis using an electronic spread sheet exercise testing in patients after myocardial infarction. *Am J Med.* 1987; 83(6): 1045-54.

Frost DB, Auliciems A, de Freitas C. Myocardial infarct death and temperature in Auckland, New Zealand. *Int J Biometeorol.* 1992; 36: 14-7.

Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variations in breast cancer mortality in the USA: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990; 19(6): 614-22.

GfK Marktforschung im Auftrag der Apothekenumschau. 2002.

Gillmann H. Myokardinfarkt in: *Innere Medizin in Praxis und Klinik. Band I: Herz, Gefäße, Atmungsorgane, Endokrines System.* (Hrsg. Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W). Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1984, 3. Auflage.

Gold D, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation.* 2000; 101: 1267-73.

Goldstein H, Healy MJR, Rasbash J. Multilevel time series models with applications to repeated measures data. *Statistics in Medicine.* 1994; 13: 1643-55.

Gorin AA, Smyth JM, Weisberg JN, Affleck G, Tennen H, Urrows S, Stone AA. Rheumatoid arthritis patients show weather sensitivity in daily life, but the relationship is not clinically significant. *Pain.* 1999; 81(1-2): 173-7.

Graham TE. Thermal, metabolic, and cardiovascular changes in men and women during cold stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 1988; 20(5): S185-S192.

Guedj D, Weinberger A. Effect of weather conditions on rheumatic patients. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49(3): 158-9.

Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate in: *Heart rate variability.* (Hrsg. Marek M, Camm AJ). NY. Futura Publishing Company Inc, Armonk. 1995.

Hajat S, Haines A. Associations of cold temperatures with GP consultations for respiratory and cardiovascular disease amongst the elderly in London. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(4): 825-30.

Hampton JR. EKG leicht gemacht. Jung-Johann-Verlagsgesellschaft. Stuttgart. 1993; 6. Auflage.

Hartikainen P, Soininen H, Reinikainen KJ, Sirvio J, Soikkeli R, Riekkinen PJ. Neurotransmitter markers in the cerebrospinal fluid of normal subjects: effect of aging and other confounding factors. *J Neural Transm Gen Sect.* 1991; 84(1-2): 103-18.

Hartikainen JE, Malik M, Stauton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *Am Coll Cardiol.* 1996; 28(2): 296-304.

Harville DA. Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *Journal of the American Statistical Association.* 1977; 72: 320-40.

Hellpach W. Geopsychische Erscheinungen. Wilhelm Engelmann Verlag, Leipzig. 1923; 3. Auflage.

Henneberger A., Zareba W., Ibald-Mulli A., Rückerl R., Cyrys J., Goderc JP, Mykins B, Wölke G, Wichmann HE, Peters A. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. Submitted 2003.

Herlitz J, Wiklund I, Sjoland H, Karlson BW, Karlson T, Haglid M, Hartford M, Caidahl K. Relief of symptoms and improvement of health-related quality of life five years after coronary artery bypass graft in women and men. *Clin Cardiol.* 2001; 24(5): 385-92.

Hirasawa K, Tateda K, Shibata J, Yokoyama K. Multivariate analysis of meteorological factors and evaluation of circadian rhythm: their relation to the occurrence of acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 1990; 20(4): 797-805.

Höppe P. Die Energiebilanz des Menschen. *Wiss Mitt Meteorol Inst Univ München.* 1984; 49.

Höppe P. Application of a dynamical energy balance model for the prediction of thermal sensation and comfort. *Proceeding of the 11th ISB-Congress.* West Lafayette, USA. 1989: 267-72.

Höppe P. Aspects of human biometeorology in past, present and future. *Int J Biometeorol.* 1997; 40: 19-23.

Höppe P, von Mackensen S, Nowak D, Piel E. Prävalenz von Wetterfühligkeit in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002; 127: 15-20.

Hollmann W, Hettimger T. *Sportmedizin.* Schattauer Verlag, Stuttgart. 1990; 3. Auflage.
Horton NJ. Fitting generalized estimating equation (GEE) regression models in Stata. 16.03.2001: <http://www.stata.com/support/meeting/1nasug/gee.pdf>

Horton NJ, Lipsitz SR. Review of software to fit generalized estimating equation regression models. *The American Statistician*. 1999; 53(5): 160-169.

Hottenrott K. Trainingssteuerung im Ausdauersport. Dissertation in der Serie Sportwissenschaft und Sportpraxis, Band 92. Ingrid Czwalina Verlag, Ahrensburg. 1993; 1. Auflage

Howarth E, Hofmann MS. A multidimensional approach to the relationship between mood and weather. *British Journal of Psychology*. 1984; 75: 15-23.

Hox JJ. A review of current software for handling missing data. *Kwantitatieve Methoden*. 1999; 62: 123-38.

<http://www.pharmacie.de/texte/bodymassindex.htm>; 12.09.03

Hu FB, Goldberg J, Hedekre D, Flay BR, Pentz MA. Comparison of population-averaged and subject-specific approaches for analyzing repeated binary outcomes. *American Journal of Epidemiology*. 1998; 147(7): 694-703.

Hüllemann KD. Sportmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag. 1983; 2. Auflage.

Huntington E. Civilization and climate. Yale University Press, New Haven. 1913.

Inoue Y, Nakao M, Araki T, Ueda H. Thermoregulatory responses of young older men to cold exposure. *Eur J Appl Physiol*. 1992; 65: 492-8.

Inoue Y, Nakao M, Ueda H, Araki T. Seasonal variation in physiological responses to mild cold air in young and older men. *Int J Biometeorol*. 1995; 38: 131-6.

Jakobi G. Forstwissenschaftliche Fakultät, Freising/Weihenstephan. Mündliche Mitteilung. Dezember 1997,

Jamason PF, Kalkstein LS, Gergen PJ. A synoptic evaluation of asthma hospital admissions in New York City. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(6): 1781-8.

Jamison RN, Anderson KO, Slater MA. Weather changes and pain: perceived influence of local climate on pain complaint in chronic pain patients. *Pain*. 1995; 61(2): 309-15.

Jauregui E. The last Ms for 40th anniversary issue. Aspects of urban human biometeorology. *Int J Biometeorol*. 1997; 40: 58-61.

Jehn M, Appel LJ, Sacks FM, Miller ER. The effect of ambient temperature and barometric pressure on ambulatory blood pressure variability. *Am J Hypertens*. 2002; 15(11): 941-5.

Jendritzky G. Biometeorologische Parameter in: Handbuch der Umweltmedizin. (Hrsg. Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G). Ecomed Verlag, Landsberg. 1993; Teil IV-1.3.2: 18-25.

- Johnston G. SAS software to fit generalized linear models. SAS Institute Inc., Cary, NC. SUGI proceedings. 1993: <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/library/gee.pdf>; 13.09.03.
- Johnston G. Repeated measures analysis with discrete data using the SAS system. SAS Institute Inc., Cary, NC. SUGI proceedings. 1993: <http://www.ats.ucla.edu/stat/SAS/library/genmod.pdf>; 13.09.03.
- Jungmann H. Der Herzkranke im Reizklima. Herz, Sport & Gesundheit. 1986; Nr. 3.
- Kalkstein LS, Greene JS. An evaluation of climate/mortality relationships in large U.S. Cities and the possible impacts of a climate change. Environ Health Perspect. 1997; 105: 84-93.
- Kassomenos P, Gryparis A, Samoli E, Katsouyanni K, Lykoudis S, Flocas HA. Atmospheric circulation types and daily mortality in Athens, Greece. Environ Health Persp. 2001; 109(6): 591-6.
- Katz A, Biron A, Ovsyshcher E, Porath A. Seasonal variation in sudden death in the Negev desert region of Israel. Isr Med Assoc J. 2000; 2(1): 17-21.
- Keatinge WR, Colehaw SRK, Cotter F, Mattock K, Murphy M, Chelliah R. Increase 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. BMJ. 1984; 289: 1405-8.
- Keatinge WR. Mortality in winter. Europ Heart Journal. 1998; 19(3): 361-2.
- Keatinge WR, Donaldson GC, Bucher K, Jendritzky G, Cordioli E, Martinelle M, Katsouyanni K, Kunst AE, McDonald C, Nayha S, Vuori I, Eurowinter Group. Winter mortality in relation to climate. Int J Circumpolar Health. 2000; 59(3-4): 154-9.
- Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, Martinelli M, Kunst AE, Mackenbach JP, Nayha S, Vuori I. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. BMJ. 2000; 321(7262): 670-3.
- Keatinge WR. Winter mortality and its causes. Int J Circumpolar Health. 2002; 61(4): 292-9.
- Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, Mc Guirk JM, D'Agostino RB. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham study. Stroke. 1995; 26(8): 1343-7.
- Kim H, Kim Y, Hong YC. The lag-effect pattern in the relationship of particulate air pollution to daily mortality in Seoul, Korea. Int J Biometeorol. 2003; 48(1): 25-30.
- Kishida H, Hata N, Kanazawa M. Prognostic value of low-level exercise testing in patients with myocardial infarction. Jpn Heart J. 1989; 30(3): 275-85.
- Klinge R. Das Elektrokardiogramm. Georg-Thieme-Verlag. Stuttgart-NewYork. 1992; 6. Auflage.
- Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? Circulation. 1999; 100: 1630-4.

Kristal-Boneh E., Harari G, Green MS, Ribak J. Seasonal changes in ambulatory blood pressure in employees under different indoor temperatures. *Occupational and Environmental Medicine*. 1995; 52: 715-21.

Krüger AP. The biological effects of air ions. *Int J Biometeorol*. 1985; 29: 205-6.

Kügler H. *Medizin-Meteorologie nach Wetterphasen*. Lehmanns Verlag, München. 1972.

Kunes J, Tremblay J, Bellavance F, Hamet P. Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal (Quebec, Canada). *Am J Hypertens*. 1991; 4(5.1): 422-6.

Kunst AE, Looman CWN, Mackenbach JP. Outdoor air temperature and mortality in the Netherlands: a time series analysis. *Am J Epidemiol*. 1993; 137: 331-41.

Kveton V. Weather fronts and acute myocardial infarction. *Int J Biometeorol*. 1991; 35(1): 10-7.

Laird N., Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982; 38: 963-74.

Laschewski G, Jendritzky G. Effects of the thermal environment on human health: an investigation of 30 years of daily mortality data from SW Germany. *Clim Res*. 2002; 21: 91-103.

Leibold G. *Trotz Wetterfühligkeit gesund und fit*. F. Englisch Verlag. Wiesbaden. 1987.

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986; 73(1): 13-22.

Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(7): 521-5.

Löllgen H.: *Ergometrie in der Praxis (Unter Berücksichtigung betriebsärztlicher Untersuchungen)*. perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen (Hrsg. Schulte J). 1983.

Louis TA. General methods for analysing repeated measures. *Statistics in Medicine*. 1988; 7: 29-45.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335(8692): 765-74.

Maetzel FK. Ärztlicher Leiter Curschmann-Klinik. Persönliche Mitteilung. 14.10.2003.

Marchant B, Donaldson G, Mridha K, Scarborough M, Timmis AD. Mechanisms of cold intolerance in patients with angina. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23(3): 630-6.

Martens WJ. Climate change, thermal stress and mortality changes. *Soc Sci Med.* 1998; 46(3): 331-44.

Mayer H. Urban bioclimatology. *Experientia.* 1993; 43: 975-64.

McGregor GR. The meteorological sensitivity of ischaemic heart disease mortality events in Birmingham, UK. *Int J Biometeorol.* 2001; 45: 133-142.

Meyer J, Schalock R, Genaidy H. Aggression in psychiatric hospitalized geriatric patients. *Int Geriatr Psychiatry.* 1991; 6(8): 589-92.

Middeke M. Das Blutdruck-Tagesprofil in: *Chronomedizin.* (Hrsg. Haen E, Zulley J). S. Roderer Verlag, Regensburg. 1994

Minier D et al. Associations between stroke and meteorologic parameters: A 14-year study, Dijon, France. *Neurology* (presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology in Denver, Colorado, April, 2002: Poster A116-7.

Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, Bigger JT Jr, Fleiss JL, Greenberg H, Bodenheimer M, Krone RJ, Marcus FI, Wackers FJ et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from acute coronary event. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *JAMA.* 1993; 269(18): 2379-85.

Nayha S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health.* 2002; 61(4): 373-80.

Neumann G, Schüler KP. *Sportmedizinische Funktionsdiagnostik*, Johannes Ambrosius Barth Verlag, Leipzig/Berlin/Heidelberg. 1994; 2. Auflage.

Pattenden S, Nikiforov B, Armstrong BG. Mortality and temperature in Sofia and London. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57(8): 628-33.

Peck DF. Climatic variables and admissions for mania: a reanalysis. *J Affect Disord.* 1990; 20(4): 249-50.

Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreef B, de Hartog J, Heinrich J, Ibaldo-Mulli A, Kreyling WG, Lanki T, Timonen KL, Vanninen E. Particulate air pollution and risk of ST-Segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease. *Circulation.* 2002; 106(8): 933-8.

Pell JP, Cobbe SM. Seasonal variations in coronary heart disease. *Q J Med.* 1999; 92: 689-96.

Persinger MA. Lag responses in mood reports to changes in the weather matrix. *Int J. Biometeorol.* 1975; 19(2): 108-14.

Peters A, Perz S, Döring A. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol.* 1999; 150(10): 1094-8.

Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, Oh JA, Allen G, Monahan K, Dockery DW. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology.* 2000; 11(1): 11-7.

Petersen W. *The patient and the weather.* Edwards Brothers Inc., Ann Arbor. 1938.

Petridou E, Papadopoulos FC, Frangakis CE, Skalkidou A, Trichopoulos D. A role of sunshine in the triggering of suicide. *Epidemiology.* 2002; 13(1): 106-9.

Preti A, Miotto P. Influence of method on seasonal distribution of attempted suicides in Italy. *Neuropsychobiology.* 2000; 41(2): 62-72.

Pschyrembel W. *Medizinisches Wörterbuch. Sonderausgabe Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* 1994; 257. Auflage.

Pope CA 3rd, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, Schwartz J, Villegas GM, Gold DR, Dockery DW. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J.* 1999; 138(5.1): 890-9.

Postolache T, Gautier S, Laloux B, Safar M, Benetos A. Positive correlation between the blood pressure and heart rate response to the cold pressor test and the environmental temperature in older hypertensives. *American Journal of Hypertension.* 1993; 6: 376-81.

Raddatz G. *Dissertation: Der Einfluß bodennaher Wetterelemente auf das Befinden.* München, 1974.

Ranner R, Egger JW. Das subjektive Wetterfühligkeitssyndrom. *Psychologie in der Medizin.* 1998; 9: 12-20.

Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain.* 1993; (53(1): 65-72.

Reichel G, Bolt HM, Hettinger Th, Selenka, F, Ulmer HV, Ulmer WT. *Grundlagen der Arbeitsmedizin.* W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart/Berlin/Köln/Mainz. 1985.

Reiter R. Meteorobiologie und Elektrizität der Atmosphäre. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig. 1960.

Reiter R. Mensch und Klima - eine Wechselbeziehung? Wetter und Leben - Zeitschrift für angewandte Meteorologie. 1976 (28. Jahrgang).

Reitmeir P. Einführung in Multilevel Modelle. Vorlesung Epidemiologie III, Postgradualer Studiengang Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie. München, Sommersemester 2001.

Richner H. Veröffentlichung Labor Atmosphärenphysik, LAPETH-8. Zürich, 1974.

Ridker PM, Hennekens CH. Haemostatic risk factors for coronary heart disease. Circulation. 1991; 83: 1098-100.

Rohmert W, Rutenfranz J. Praktische Arbeitsphysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York. 1983; 3. Auflage.

Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. Nature. 1961; 189: 235.

Rossi OVJ, Kinnula VL, Huhti E. Emergency room visits for acute attacks of asthma: characterization of patients and visits. Respiration. 1991; 58(1): 21-25.

Rost R, Hollmann W. Belastungsuntersuchung in der Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York. 1982.

Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Lippincott_Raven Verlag, Philadelphia. 1998; 2. Auflage.

Saez M, Sunyer J, Castellsague J, Murillo C, Anto JM. Relationship between weather temperature and mortality: a time series analysis approach in Barcelona. Int J Epidemiol. 1995; 24(3): 576-82.

Salib E. Elderly suicide and weather conditions: is there a link?. Int J Geriatr Psychiatry. 1997; 12(9): 937-41.

Sargent F. Hippocratic Heritage. Pergamon Press, New York. 1982.

Sarna S, Romo M, Siltanen P. Myocardial infarction and weather. Annals of clinical research. 1977; 9: 222-32.

SAS User's Guide: <http://www.id.unizh.ch/software/unix/statmath/sas/sasdoc/stat>; 10.03.03

Sato J, Takanari K, Omura S, Mizumura K. Effects of lowering barometric pressure on guarding behavior, heart rate and blood pressure in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*. 2001; 299: 17-20.

Schaich J. Dissertation: Wetterfühligkeit – Nichtwetterfühligkeit. München, 1974.

Schirmer H, Buschner W, Cappel, A, Matthäus HG, Schlegel M. Wie funktioniert das ? Wetter und Klima. Meyers Lexikonverlag, Mannheim/Wien/Zürich.1989.

Schlattmann P, Kuss O, Ziegler A. Regression models for longitudinal data. Vorlesung Biometrie III. Master of Science Programm – Epidemiologie. Bielefeld, Sommersemester 2002.

Schuh A. Habilitationsschrift: Das Krankheitsbild des Trainingsmangels und seine Behandlung durch Klimatherapie in Form einer Terrainkur unter kühlen Bedingungen. München, 1989.

Schuh A. Climatotherapy. *Experientia*. 1993; 49: 947-56.

Schuh A. Angewandte medizinische Klimatologie. Sonntag Verlag, Stuttgart. 1995.

Schuh A. Wenn das Wetter krank macht. Asthma nach Schauergerwitter, Schlaganfall bei Kälte, Tod bei Hitze. Editorial. *Münchener Medizinische Wochenschrift-Fortschritt Medizin*. 2003; 145. Jahrgang, 35-36: 25/710.

Schuh A. Koronarpatienten im Wechselbad der Jahreszeiten. Wie sich Hitze und Kälte auf die Herzinfarktrate auswirken. *Münchener Medizinische Wochenschrift-Fortschritt Medizin*. 2003; 145. Jahrgang 35-36: 26/711-27/712.

Schuh A. Trigger für den Schlaganfall. Temperaturabfall, Erkältung, hohe Luftfeuchtigkeit. *Münchener Medizinische Wochenschrift-Fortschritt Medizin*. 2003; 145. Jahrgang, 35-36: 29/714-31/716.

Schuh A. Nichts für schwache Venen. Winterliche Temperaturen fördern die Thrombosebildung. *Münchener Medizinische Wochenschrift-Fortschritt Medizin*. 2003; 145. Jahrgang, 35-36: 31/716-32/717.

Schuh A. Asthmaanfall nach dem Sommergewitter. Wie Regengüsse und Temperaturstürze auf die Atemwege schlagen. *Münchener Medizinische Wochenschrift-Fortschritt Medizin*. 2003; 145. Jahrgang, 35-36: 33/718-34/719.

Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res*. 1994; 64(1): 36-52.

Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000; 11(3): 320-6.

Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: A community based study. *Int J Epidemiol*. 1990; 19(3): 559-63.

Sharma BK, Sagar S, Sood GK, Varma S, Kalra OP. Seasonal variations of arterial blood pressure in normotensive and essential hypertensives. *Indian Heart Journal*. 1990; 42(1): 66-72.

Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol*. 1996; 78(12): 1327-37.

Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(7): 1916-9.

Singer JD. Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models and individual growth models. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 1998; 24(4): 323-55.

Smolander J. Effect of cold exposure on older humans. *Int J Sports Med*. 2002; 23(2): 86-92.

Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*. 2001; 41(6): 554-8.

SPSS Base 10.0 Benutzerhandbuch. SPSS GmbH Software. München. 1999.

Stauzenberg SE, Gürtler H, Hannemann D, Tittel K. *Sportmedizin*. Johannes Ambrosius Barth Verlag, Leipzig. 1990.

Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*. 1991; 338: 9-13.

Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, Strusberg AM. Influence of weather conditions on rheumatic pain. *J Rheumatol*. 2002; 29(2): 335-8.

Süddeutsche Zeitung. Panorama. In Frankreich bis zu 15000 Hitzetote. 10.09.2003.

Sulman F.G. *Health, Weather and Climate*. S. Karger-AG, Basel/New York. 1976.

Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1979; 301(7): 341-5.

Trapasso LM, Yurchisin MJ. Barometric pressure: its relationships to human childbirth in: Driscoll D, Box EO (Hrsg.). *Proceedings of the 11th ISB [International Society of Biometeorologists] Congress.* Environment Canada, Downsview, Ont. 1989; Vol. 1: 118.

Trenkle H. *Wetterfähigkeit vorbeugen und behandeln.* Falken-Verlag, Niedernhausen. 1976.

Tromp SW. *Medical Biometeorology.* Elsevier Verlag, Amsterdam. 1963.

Tromp SW. Influence of weather and climate on the fibrinogen content of human blood. *Int J Biometeorol.* 1972; 16: 93.

Twisk JWR. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology. A practical guide.* Cambridge University Press, Cambridge-New York-Port Melbourne-Madrid-Cape Town. 2003.

Von Pettenkofer M. *Populäre Vorträge.* Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig, 1977.

Vuori I. The heart and the cold. *Annals of clinical Research.* 1987; 19: 156-162.

Wallach H, Schweickhardt A, Bucher K. Hat das Wetter Einfluß auf Kopfschmerzen?. *Schmerz.* 2002; 16(1): 1-8.

Wang H, Sekine M, Chen X, Kagamimori S. A study of weekly and seasonal variation of stroke onset. *Int J Biometeorol.* 2002; 47: 13-20.

Weinbacher M, Martina B, Bart T, Drewe J, Gasser P, Gyr K. Blood pressure and atmospheric pressure. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 783: 335-6.

Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 1999.

Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany, part I: role of particle number and particle mass. *Res Rep Health Eff Inst.* 2000; 98: 5-86.

White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23 Suppl 1): I4-8.

Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994; 343 (8895): 435-9.

Yan YY. The influence of weather on human mortality in Hong Kong. *Soc Sci Med*. 2000; 50(3): 419-27.

Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation*. 1991; 83: 836-44.

Zareba W, Nomura A, Couderc JP. Cardiovascular effects of air pollution: what to measure in ECG. *Environ Health Perspect*. 2001; 109 (Suppl 4): 533-8.

Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986; 42: 121-30.

Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Statistics in Medicine*. 1992; 11: 1825-39.

Ziegler A, Kastner C, Grömping U, Blettner M. Die Generalized Estimating Equations: Herleitung und Anwendung. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*. 1996; 27(2): 69-91.

Zorn CJW. Generalized estimating equation models for correlated data: a review with applications. *American Journal of Political Science*. 2001; 45(2): 470-90.

VII. Anhang

Inhaltsverzeichnis:

1.	Statistische Modelle: Programm-Codes.....	Seite 142
1.1	Generalized estimating equations (GEE).....	142
1.2	Random effects („mixed“) models (REM)	143
1.3	Multilevel models (MLM)	144
2.	Vertiefende Tabellen und Abbildungen.....	Seite 146
2.1	Deskription der Studienpopulation.....	146
2.2	Verlauf der untersuchten Wetterparameter.....	147
2.3	Deskription der Leistungsparameter.....	150
2.4	Fallbeispiele ausgewählter Patienten.....	151
2.5	Korrelationen zwischen den Meßterminen.....	153

Verzeichnis der Abbildungen im Anhang:

Abb. 7.1:	Verlauf des Luftdrucks im Studienzeitraum.....	147
Abb. 7.2:	Verlauf des Wasserdampfdrucks im Studienzeitraum.....	148
Abb. 7.3:	Verlauf der Lufttemperatur im Studienzeitraum.....	148
Abb. 7.4:	Verlauf der Äquivalenttemperatur im Studienzeitraum.....	149
Abb. 7.5:	Verlauf der relativen Feuchte im Studienzeitraum.....	149
Abb. 7.6:	Verläufe der Leistungsparameter in Ruhe (fünf Meßzeitpunkte) von zwei ausgewählten Patienten.....	152

Verzeichnis der Tabellen im Anhang:

Tab. 7.1:	Prozentualer Anteil der Geschlechter im Patientenkollektiv.....	146
Tab. 7.2:	Deskription des Alters bei Männern und Frauen im Patientenkollektiv.....	146
Tab. 7.3:	Deskription der Altersstruktur im Patientenkollektiv.....	146
Tab. 7.4:	Deskription des Body mass index bei Männern und Frauen im Probandenkollektiv.....	146
Tab. 7.5:	Verteilung der Anfänge der Rehamaßnahmen auf die Quartale im Patientenkollektiv.....	146
Tab. 7.6:	Verteilung der Anfänge der Rehamaßnahmen auf die Monate im Patientenkollektiv.....	147
Tab. 7.7:	Deskription der Ruhewerte bei Männern und Frauen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	150
Tab. 7.8:	Deskription der Ruhewerte in den Altersklassen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	150

Tab. 7.9: Deskription der Ruhewerte in den genaueren Altersklassen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	Seite 150
Tab. 7.10: Deskription der Ruhewerte in den BMI-Klassen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	150
Tab. 7.11: Deskription der Ruhewerte in den Quartalen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	151
Tab. 7.12: Deskription der Ruhewerte in den Monaten (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).....	151
Tab. 7.13: Meteorologische Parameter an den fünf Ergometrietagen von Patient 26.....	153
Tab. 7.14: Meteorologische Parameter an den fünf Ergometrietagen von Patient 231.....	153
Tab. 7.15: Korrelationen zwischen den Meßterminen für die Herzfrequenz in Ruhe.....	154
Tab. 7.16: Korrelationen zwischen den Meßterminen für den systolischen Blutdruck in Ruhe.....	154
Tab. 7.17: Korrelationen zwischen den Meßterminen für den diastolischen Blutdruck in Ruhe.....	154

1. Statistische Modelle: Programm-Codes

1.1 Generalized estimating equations (GEE)

Zur genaueren Erläuterung der GEE-Analyse folgt ein Beispiel für einen der verwendeten SAS-Codes:

```
****Auswertung der Herzfrequenz in der Ausgangslage (Gesamtkollektiv);
****Untersuchter Einflußfaktor: Luftdruck (lag 0);
****Typ der Arbeitskorrelationsmatrix: exchangeable;

proc genmod data=Dissertation_Gesamtkollektiv;
  class Monat Uhrzeit ID Ergonummer;
  model RuheHf = Luftdruck Trend Monat Uhrzeit / dist=nor
                                                    link=id
                                                    type3
                                                    type3 wald;
  repeated subject=ID / type=cs within=Ergonummer corrw;
run;
```

Zunächst wird die Prozedur „genmod“ in SAS aufgerufen, die unter anderem für die Verwendung von GEE-Modellen steht. Mit dem „data-statement“ wird der Datensatz, der analysiert werden soll, spezifiziert – hier das Gesamtkollektiv. Im „class-statement“ werden Einflußgrößen definiert, die nominal sind und somit automatisch Dummy-codiert werden. Dazu gehört die Saison (ausgedrückt durch Monat) und die Uhrzeit der Ergometrie. Bei c Kategorien der Variable (davon eine Referenzkategorie) müssen also (c-1) Dummy-Variablen ins Modell gesteckt werden, was einen Verlust von Freiheitsgraden bedeutet. Die Patienten-Identifikationsnummer und die Nummer der absolvierten Ergometrie müssen ebenfalls im „class-statement“ aufgelistet werden, da sie später im „subject-“ und im „within-Befehl“ benötigt werden. Im „model-statement“ wird das Modell, mit dem gerechnet werden soll, aufgestellt. In diesem Fall soll der Erwartungswert des Outcomes Herzfrequenz (in Ausgangslage) durch die Kovariable Luftdruck (interessierende Einflußgröße) und die Confounder Trend, Saison und Uhrzeit beschrieben werden. Der Intercept ist standardmäßig im Modell enthalten. Die Verteilung des Outcomes wird als normal angenommen, die passende Linkfunktion ist die Identität und es sollen Signifikanztests für die geschätzten Effekte durchgeführt werden. Es wurde „type 3“ gewählt, da er auf der Likelihood Ratio-Statistik (Chi-Quadrat-Verteilung) basiert. Zusätzlich wurde noch ein Waldtest angefordert, damit für die Dummy-codierten Parameter Saison und Uhrzeit jeweils ein gemeinsamer p-Wert (für alle Dummies des jeweiligen Parameters) ausgegeben wird.

Im „repeated-statement“ wird die Kovarianzstruktur für die wiederholten Messungen festgelegt. Der „subject-Befehl“ legt fest, welche Variable für die Clusterdefinition (also wo die wiederholten Messungen stattfanden) verwendet werden soll. Mit „type“ wird a priori die Struktur der Arbeitskorrelationsmatrix festgelegt, in diesem Fall „exchangeable“ (bzw. „compound symmetry“: cs). Das „within statement“ ist wichtig, damit das Modell trotz fehlender Werte die Effekte valide schätzen kann. Es können nicht immer nur am Ende der Studie Messungen fehlen, sondern auch zwischendurch. Die Variable Ergonummer wurde deshalb immer weiter gezählt, egal ob der Patient die Messung absolviert hat oder nicht,

damit hinterher klar wird, bei welcher Ergometrie Messungen fehlen und bei welcher nicht. Durch den Befehl „corrw“ zeigt SAS die geschätzte Arbeitskorrelationsmatrix im Output zusammen mit den Effektschätzern explizit an (vgl. SAS User's Guide, 2003).

1.2 Random effects („mixed“) models (REM)

Zur genaueren Erläuterung der REM-Analyse folgt ein Beispiel für einen der verwendeten SAS-Codes. Befehle mit der gleichen Bedeutung wie im GEE-Modell werden nicht mehr extra erläutert.

```
****Auswertung der Herzfrequenz in der Ausgangslage (Gesamtkollektiv);
****Untersucher Einflußfaktor: Luftdruck (lag 0);
****Typ der Arbeitskorrelationsmatrix: exchangeable;
****Alter als random effect (3 Gruppen, nicht kontinuierlich)
(mit repeated-statement)

proc mixed data= Dissertation_Gesamtkollektiv covtest;
  class ID Uhrzeit Monat Altersgruppe;
  model RuheHf = Luftdruck Trend Uhrzeit Monat Altersgruppe /solution
          ddfm=bw;
  repeated / type=cs subject=ID r rcorr;
  random Altersgruppe / subject=ID;
run;
```

Zunächst wird die Prozedur „mixed“ in SAS aufgerufen, die für die Verwendung von Random effects models steht. Durch die Option „covtest“ werden Hypothesentests (Wald-z-Statistik) für die Varianz- und die Kovarianzkomponenten des Modells (bedingt durch die „random effects“) durchgeführt. Im „model-statement“ werden alle Kovariablen angegeben, die als „fixed effects“ ins Modell eingehen sollen. Da man aber auch den Erwartungswert des Effektschätzers für die „random effects“ wissen möchte (nicht nur die Varianz und Kovarianz), müssen auch diese Variablen mit ins „model-statement“. Der Intercept ist automatisch als „fixed effect“ im „model-statement“ enthalten. Durch die Option „solution“ erhält man die Effektschätzer inklusive Standardfehler und Hypothesentest (t-Statistik) für die „fixed effects“. „ddfms=bw“ bewirkt, daß SAS die sogenannte „between/within“-Methode zur Berechnung der Freiheitsgrade des Nenners in den Hypothesentests für die „fixed effects“ verwendet. Wie im GEE-Modell sorgt der Befehl „repeated“ dafür, daß die Korrelation zwischen den Residuen der wiederholten Messungen in einer Person ins Modell einbezogen werden. Dadurch erhält das Modell eine neue Varianz-Kovarianz-Struktur. Der Typ dieser Korrelationsstruktur muß wie beim GEE-Modell vorher festgelegt werden. Auch bei den „mixed models“ wurden in dieser Arbeit der Typ „exchangeable“ und der Typ „autoregressive“ verglichen. Das „repeated-statement“ bewirkt im Prinzip, daß der Intercept als „random effect“ aufgefaßt werden kann, was die Vorstellung dieses Modells etwas erleichtert. Mit „r“ wird SAS aufgefordert, die aus den Daten geschätzte (da in der Regel nicht explizit bekannt) „within person error variance-covariance matrix“ („working correlation matrix“, üblicherweise mit „R“ bezeichnet in der Literatur) in der Ausgabe anzuzeigen. Dabei wird nur die Schätzung für den ersten Patienten gezeigt, da in der Schätzung angenommen wird, daß die Korrelation für alle Patienten die gleiche ist. Mit „rcorr“ erhält man den sogenannten Intraclass Korrelationskoeffizient, der einem angibt, welcher Anteil der

Gesamtvarianz auf die Varianz der unterschiedlichen Altersgruppen (bzw. Geschlecht oder BMI-Klassen) entfällt. Im „random-statement“ werden alle Kovariablen aufgelistet, die als „random effects“ im Modell analysiert werden sollen. In dieser Studie waren das die drei Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Body mass Index. Der zufällige Fehler ε (statistisches Rauschen) ist standardmäßig als zufälliger Effekt im „random-statement“ enthalten (vgl. SAS User's Guide, 2003; Singer, 1998).

1.3 Multilevel models (MLM)

Zur genaueren Erläuterung der Multilevel-Analyse folgen zwei Beispiel für die verwendeten SAS-Codes. Befehle mit der gleichen Bedeutung wie in den beiden vorangegangenen Modellen werden nicht mehr extra erläutert.

```
****Auswertung der Herzfrequenz in der Ausgangslage (Gesamtkollektiv);
****Untersucher Einflußfaktor: Luftdruck (lag 0);
****Typ der Arbeitskorrelationsmatrix: exchangeable;
****Trend als fixed effect (nur random-statement);

proc mixed data= Dissertation_Gesamtkollektiv covtest;
  class ID Uhrzeit Monat Altersgruppe BMI-Klasse Geschlecht;
  model RuheHf = Luftdruck Trend Uhrzeit Monat Altersgruppe BMI-Klasse
              Geschlecht /solution ddfm=bw;
  random Intercept / subject=ID;
run;
```

Genauso wie bei den REM wird die Prozedur „mixed“ in SAS verwendet, da es sich bei den Multilevel-Modellen ja auch um Modelle mit „fixed“ und „random effects“ handelt. Im „model-statement“ werden entsprechend der geordneten Gleichung (5.4.1) alle Kovariablen mit beabsichtigten „fixed effects“ aufgeführt. Da der Intercept als „random effect“ eingehen soll, müssen die Kovariablen aus Level 2 (Saison, Alter, Geschlecht, Body mass index“) ebenfalls hier mit eingehen, was aber aus Gleichung (5.4.1) auch ersichtlich wird. Da diese Kovariablen nominales Skalenniveau besitzen, müssen sie zuvor im „class-statement“ aufgelistet werden, damit automatisch eine Dummy-Codierung stattfindet. Der Intercept ist im „model-statement“ standardmäßig dabei und muß nicht extra aufgeführt werden. Es ist notwendig, den Intercept sowohl hier (automatisch) als auch später im „random-statement“ (explizit) aufzuführen, da man ja auch den Erwartungswert der zufälligen Verteilung des Intercepts erhalten möchte (durch das „solution-statement“ für die „fixed effects“). Für den „random effect“ des Intercepts muß noch die Multilevel-Struktur angegeben werde. Dies geschieht mithilfe des „subject“-Befehls, der angibt, wie die Level 1-Einheiten aufgeteilt werden in verschiedene Level 2-Einheiten. In dieser Studie stellt jede Person mit ihren Mehrfachmeßergebnissen eine eigene Subgruppe (Cluster) dar. Durch die Aufbereitung des Modells in zwei Levels und Übersetzung der Gleichung (5.4.1) in den Programmiercode, wird ein „repeated-statement“ im klassischen Multilevel-Modell unnötig (vgl. SAS User's Guide, 2003; Singer, 1998).

Entscheidet man sich zusätzlich zum „random effect“ des Intercepts auch noch für einen „random effect“ einer Kovariable („random slope“), wie hier für den Parameter „Trend“ geschehen, verändert sich der Programmiercode etwas. Dies soll in folgendem Beispiel erläutert werden.

```
****Auswertung der Herzfrequenz in der Ausgangslage (Gesamtkollektiv);
****Untersuchter Einflußfaktor: Luftdruck (lag 0);
****Typ der Arbeitskorrelationsmatrix: exchangeable;
****Trend als random effect (nur random-statement);

proc mixed data= Dissertation_Gesamtkollektiv covtest;
  class ID Uhrzeit Monat Altersgruppe BMI-Klasse Geschlecht;
  model RuheHf = Luftdruck Trend Uhrzeit Monat Altersgruppe BMI-Klasse
              Geschlecht Trend*Monat Trend*Altersgruppe
              Trend*BMI-Klasse Trend*Geschlecht /solution
              ddfm=bw;
  random Intercept Trend / type=un subject=ID gcorr;
run;
```

Wie aus der ausmultiplizierten Gleichung (5.4.2) ersichtlich, treten in diesem Modell, bedingt durch den zusätzlichen „random effect“ der Trend-Variablen auch Wechselwirkungen zwischen dem Trend und den Kovariablen aus Level 2 auf. Durch die nun „konkurrierenden“ „random effects“ von Intercept und Trend muß nun die 2x2-Varianz-Kovarianz-Matrix für die „random effects“ berechnet werden (G-Matrix), die nicht nur die Varianz-Komponenten für random Intercept und random Slope (hier Trend) enthält, sondern auch eine Kovarianz-Komponente τ_{10} , die für die Korrelation zwischen Intercept und slope steht. Diese Matrix kann grundsätzlich ähnlich wie die R-Matrix („working correlation matrix“) verschiedene Strukturen annehmen, wobei für den Fall „random Intercept and random Slope“ der Typ „unstructured“ (also keinerlei Vorgaben) empfohlen wird, was in dieser Arbeit auch eingehalten wurde. Um die aus den Daten geschätzte G-Matrix einzusehen, dient der Befehl „gcorr“ (vgl. SAS User’s Guide, 2003; Singer, 1998).

2. Vertiefende Tabellen und Abbildungen

2.1 Deskription der Studienpopulation

Geschlecht	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Männer	781	89,6
Frauen	91	10,4
Gesamt	872	100,0

Tab. 7.1: Prozentualer Anteil der Geschlechter im Patientenkollektiv.

Alter (n=872)	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)	Spannweite (Jahre)
Männer	58,0	9,2	21-84
Frauen	58,4	11,8	21-78
Gesamt	58,1	9,5	21-84

Tab. 7.2: Deskription des Alters bei Männern und Frauen im Patientenkollektiv.

Altersklasse	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
20-29 Jahre	6	0,7
30-29 Jahre	23	2,6
40-49 Jahre	103	11,8
50-59 Jahre	374	42,9
60-69 Jahre	265	30,4
70-79 Jahre	95	10,9
80-89 Jahre	6	0,7

Tab. 7.3: Deskription der Altersstruktur im Patientenkollektiv.

Body mass index (n=867)	Mittelwert (kg/m²)	Standardabweichung (kg/m²)	Spannweite (kg/m²)
Männer	26,1	3,1	19,4-45,3
Frauen	25,1	3,6	16,8-37,7
Gesamt	26,0	3,2	16,8-45,3

Tab.7.4: Deskription des Body mass index bei Männern und Frauen im Patientenkollektiv.

Quartale	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Januar-März (Quartal 1)	240	27,5
April-Juni (Quartal 2)	189	21,7
Juli-September (Quartal 3)	208	23,6
Oktober-Dezember (Quartal 4)	235	27,0

Tab. 7.5: Verteilung der Anfänge der Rehamaßnahmen auf die Quartale im Patientenkollektiv.

Monate	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Januar	83	9,5
Februar	78	8,9
März	79	9,1
April	70	8,0
Mai	53	6,1
Juni	66	7,6
Juli	61	7,0
August	64	7,3
September	83	9,5
Oktober	78	8,9
November	76	8,7
Dezember	81	9,3

Tab. 7.6: Verteilung der Anfänge der Rehamaßnahmen auf die Monate im Patientenkollektiv.

2.2 Verlauf der untersuchten Wetterparameter

Verlauf Luftdruck

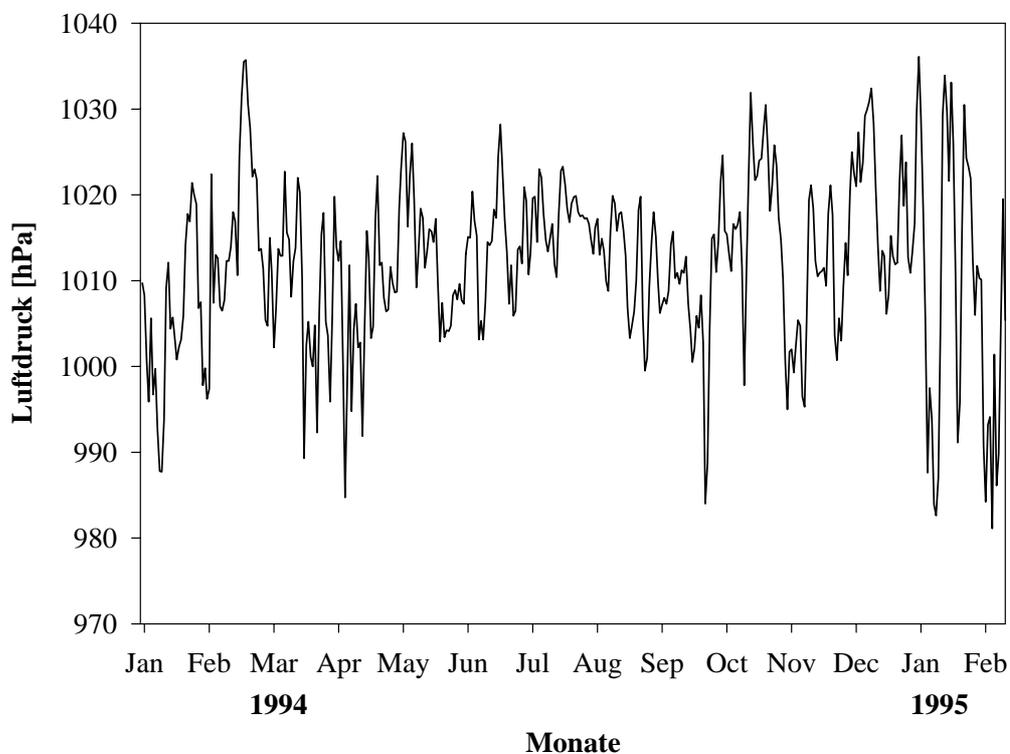


Abb. 7.1: Verlauf des Luftdrucks im Studienzeitraum.

Verlauf Wasserdampfdruck

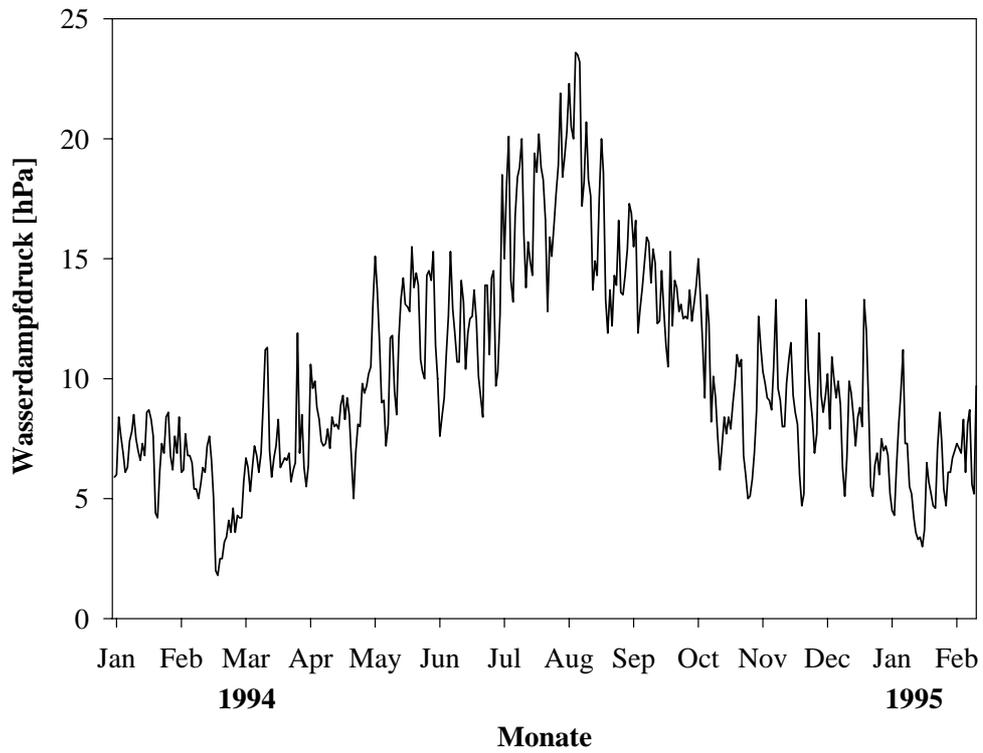


Abb. 7.2: Verlauf des Wasserdampfdrucks im Studienzeitraum.

Verlauf Lufttemperatur

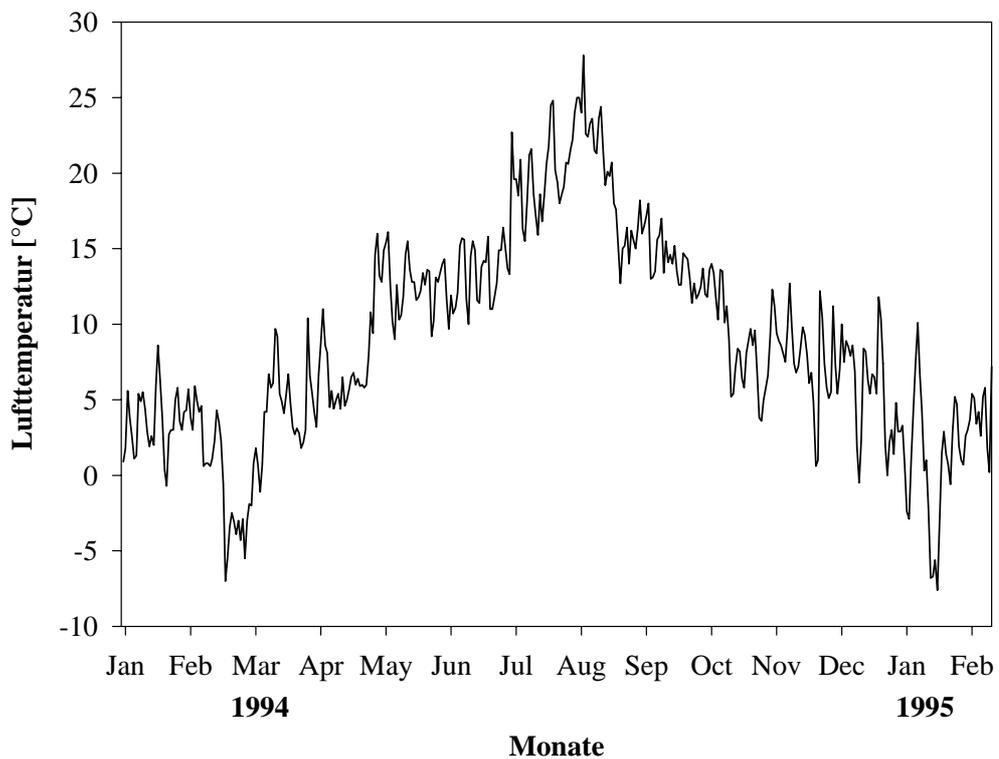


Abb. 7.3: Verlauf der Lufttemperatur im Studienzeitraum.

Verlauf Äquivalenttemperatur

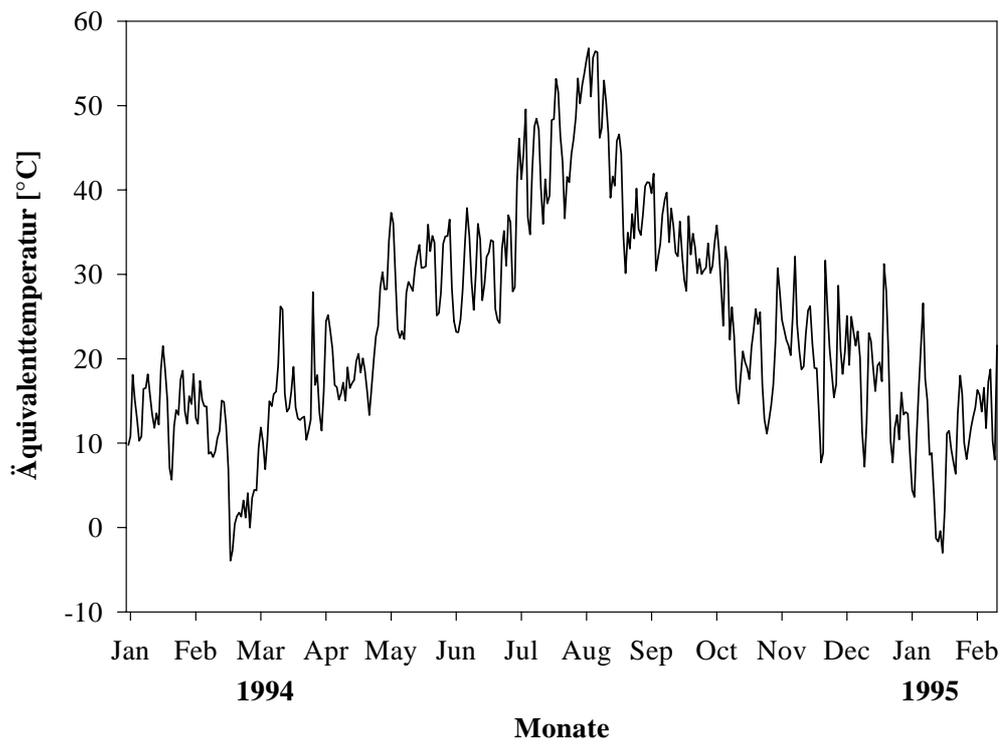


Abb. 7.4: Verlauf der Äquivalenttemperatur im Studienzeitraum.

Verlauf relative Feuchte

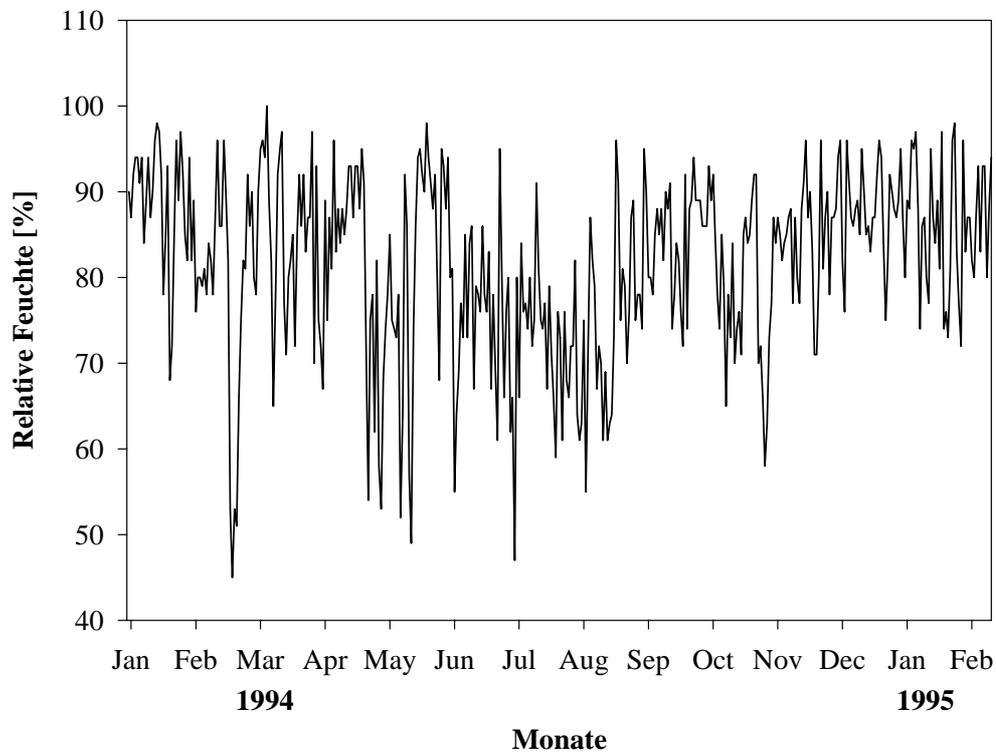


Abb. 7.5: Verlauf der relativen Feuchte im Studienzeitraum.

2.3 Deskription der Leistungsparameter

	HF (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)
Männer	75,5±13,7	121,5±15,2	79,3±7,8
Frauen	75,5±14,3	124,2±17,2	80,5±8,1

Tab. 7.7: Deskription der Ruhewerte bei Männern und Frauen (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung)
[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung)].

	HF (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)
Alter 1	78,4±13,1	117,9±14,3	80,6±8,0
Alter 2	75,4±14,0	120,5±14,3	80,0±7,5
Alter 3	75,2±13,5	124,3±16,7	78,3±8,1

Tab. 7.8: Deskription der Ruhewerte in den Altersklassen (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung)
[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung); Alter 1: < 45 Jahre, Alter 2: 45-60 Jahre, Alter 3: > 60 Jahre].

Bei den detaillierteren **sieben Altersklassen** (Tab. 7.9) liegt nach dem Kruskal-Wallis Test ein signifikanter Anstieg bzgl. der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks vor ($p=0,0046$). Nach Neumann et al. (1994) fällt der Puls mit zunehmendem Alter ab und der systolische Blutdruck steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Der diastolische Blutdruck bleibt mehr oder weniger konstant. Dies konnte auch in diesem Studienkollektiv beobachtet werden.

	HF (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)
20-29 Jahre	83,0±14,5	119,2±18,6	78,3±9,8
30-29 Jahre	78,2±13,5	116,7±15,3	80,2±7,9
40-49 Jahre	76,0±13,5	118,7±13,4	80,5±8,2
50-59 Jahre	75,3±13,6	120,7±14,3	80,0±7,2
60-69 Jahre	76,4±14,3	123±16,5	78,7±8,0
70-79 Jahre	72,4±12,7	126,1±16,4	77,8±8,5
80-89 Jahre	75,0±5,7	132,5±21,9	79,2±6,6

Tab. 7.9: Deskription der Ruhewerte in den genaueren Altersklassen (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).
[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung)].

	HF (Ruhe)	RRd (Ruhe)	RRs (Ruhe)
BMI 1	76,5±13,5	78,1±7,9	120,1±16,2
BMI 2	75,0±13,7	80,0±7,6	122,2±14,4
BMI 3	74,3±14,9	81,3±7,6	126,2±15,2

Tab. 7.10: Deskription der Ruhewerte in den BMI-Klassen (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).
[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung); BMI 1: < 25kg/m², BMI 2: 25-30 kg/m²; BMI 3: > 30kg/m²].

Zwischen den vier **Quartalen** (Tab. 7.11) der Anfänge der Rehamaßnahmen ergibt der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,0423$) bzgl. der

Herzfrequenz in Ruhe, jedoch ist dieser Unterschied von maximal 3,5 Schlägen/Minute (Quartal 1 und 3) im Durchschnitt nicht medizinisch relevant.

Die statistische Überprüfung auf Unterschiede ergibt bei der Herzfrequenz und dem diastolischen Blutdruck einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der **zwölf Monate** (Tab. 7.12) mit $p=0,0098$ für die Herzfrequenz und $p=0,0470$ für den diastolischen Blutdruck. Der maximale Unterschied beträgt bei der Herzfrequenz 6,3 Schläge/Minute (Oktober und Dezember) und beim diastolischen Blutdruck 3,1mmHg (August bzw. Oktober und Dezember) und ist beim diastolischen Blutdruck nicht medizinisch relevant. Der Wert bei der Herzfrequenz könnte medizinisch relevant sein, jedoch liegen beide Werte im 4. Quartal und so erscheint es unwahrscheinlich, daß eine echte jahreszeitliche Beeinflussung zugrunde liegt. Auch über alle zwölf Monate betrachtet ergibt sich bzgl. der Herzfrequenz ein relativ konstantes Bild und so liegt die Vermutung nahe, daß es sich dabei um einen zufälligen Unterschied handelt, der durch multiples Testen zustande kommt.

	HF (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)
Quartal 1	77,5±13,9	122,1±16,0	79,0±8,0
Quartal 2	76,0±14,2	121,8±14,6	79,5±6,9
Quartal 3	74,0±13,4	121,4±15,7	80,2±7,9
Quartal 4	74,5±13,2	121,4±15,2	79,0±8,1

Tab. 7.11: Deskription der Ruhewerte in den Quartalen (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).

[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung)].

	HF (Ruhe)	RRs (Ruhe)	RRd (Ruhe)
Januar	77,9±14,2	123,7±15,4	79,8±7,5
Februar	78,0±13,9	123,1±16,3	78,9±8,4
März	76,6±13,9	119,6±16,2	78,1±8,0
April	74,9±13,7	120,5±14,2	79,6±5,8
Mai	75,5±12,8	119,8±14,5	78,1±7,7
Juni	77,7±15,7	124,8±14,7	80,7±7,3
Juli	72,5±12,5	119,8±16,6	78,5±9,1
August	75,9±12,3	121,3±16,3	80,6±7,2
September	73,7±14,8	122,7±14,7	81,0±7,4
Oktober	78,4±13,1	123,8±15,3	81,0±6,5
November	73,1±12,5	120,3±15,0	79,2±7,8
Dezember	72,1±13,2	120,7±15,2	76,9±9,4

Tab. 7.12: Deskription der Ruhewerte in den Monaten (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).

[Abkürzungen: Herzfrequenz (Hf), systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd) in Ruhe (vor Beginn der Belastung)].

2.4 Fallbeispiele ausgewählter Patienten

Die Fallbeispiele zweier Patienten (Patientennummer 26 und 231) mit fünf vollständigen Ergometrien zeigen die Verläufe von Herzfrequenz und Blutdruck (systolisch und diastolisch), gemessen vor der Ergometrie (Ruhewerte) im Zeitraum der absolvierten

Rehamaßnahme (Abb. 7.6). Gut erkennbar ist die Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten im Lauf der Rehamaßnahme. Auffällig ist dabei allerdings Meßtag 3 bei Patient 26, an dem Herzfrequenz und diastolischer Blutdruck wesentlich höher liegen als an den anderen Meßterminen. Jedoch ist bei diesem Patienten keine besondere Wettersituation an diesem Tag ersichtlich (Tab. 7.13). Auch bei Patient 231 ist eine Verschlechterung in den Leistungsparametern erkennbar, bei ihm ist es Meßtag 4. Vergleicht man die Werte dieses Meßtages mit den anderen vier Ergometrietagen (Tab. 7.14) zeigt sich, daß an diesem Tag die Temperatur, der Wasserdampfdruck, die relative Feuchte und die Äquivalenttemperatur niedrigere Werte annahmen als an der anderen Meßtagen. Dieser „Zusammenhang“ kann natürlich Zufall sein und ist anhand dieses einen Patienten auch in keiner Weise aussagekräftig, ganz abgesehen von den unberücksichtigten Confoundern und Effektmodifikatoren. Diese beiden Beispiele sollen nur in etwa das Prinzip verdeutlichen, das hinter den berechneten statistischen Modellen für wiederholte Messungen steckt. Es wird aber deutlich, wie unterschiedlich die Reaktionen der Patienten sein können.

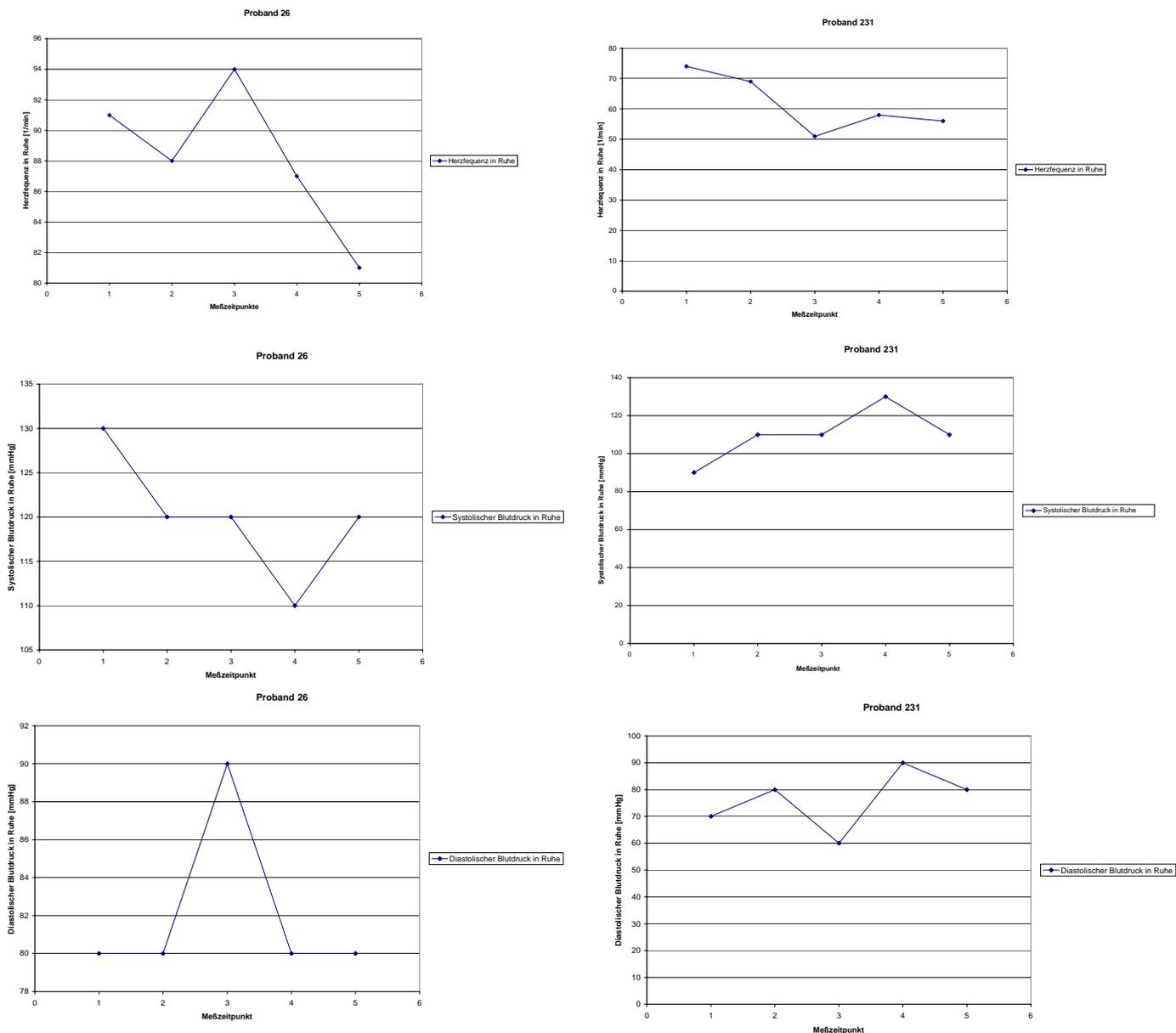


Abb. 7.6: Verläufe der Leistungsparameter in Ruhe (fünf Meßzeitpunkte) von zwei ausgewählten Patienten.

Patient 26	Datum	p [hPa]	T [°C]	e [hPa]	f [%]	ET [°C]
Meßtag 1	27.04.1994	1023,1	14,9	13,1	78	34,0
Meßtag 2	05.05.1994	1013,4	10,6	11,7	92	27,8
Meßtag 3	13.05.1994	1017,2	11,8	13,0	92	30,8
Meßtag 4	17.05.1994	1003,4	13,6	14,4	91	34,6
Meßtag 5	30.05.1994	1020,4	11,1	9,2	69	24,7

Tab. 7.13: Meteorologische Parameter an den fünf Ergometrietagen von Patient 26 (männlich, 63 Jahre, 23,7kg/m², Herzinfarkt und PTCA, Nitro-Präparate und Calcium-Antagonisten).

Patient 231	Datum	p [hPa]	T [°C]	e [hPa]	f [%]	ET [°C]
Meßtag 1	14.11.1994	1003,6	12,2	13,3	96	31,6
Meßtag 2	23.11.1994	1022,4	7,0	9,3	96	20,8
Meßtag 3	30.11.1994	1030,9	6,9	8,9	88	20,1
Meßtag 4	8.12.1994	1006,1	6,7	8,4	87	19,2
Meßtag 5	12.12.1994	1011,9	10,4	12,0	94	28,0

Tab. 7.14: Meteorologische Parameter an den fünf Ergometrietagen von Patient 231 (männlich, 65 Jahre, 22,8kg/m³, Herzinfarkt, OP und Hypertonie, Beta-Blocker, Nitro-Präparate und sonstige Medikation).

2.5 Korrelationen zwischen den Meßterminen

Da die Messungen innerhalb eines Patienten natürlich enger zusammenhängen als die Messungen zwischen zwei verschiedenen Patienten, ergeben sich Korrelationen zwischen den verschiedenen Meßterminen für die Leistungsparameter (hier die Ruhewerte) gemittelt für alle Patienten (Tab. 7.15 bis 7.17). Deutlich erkennbar ist die abnehmende Korrelation je weiter die Meßtermine auseinander liegen. Dies ist hauptsächlich durch die wünschenswerte Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit während der Rehamaßnahme, aber auch einfach durch die immer größer werdenden Zeitspannen zwischen den Messungen (in der Regel fünf bis sieben Tag zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen) zu erklären. Die hohen Korrelationen zu Meßtag 5 sind durch die geringe Patientenzahl (n=4) zu erklären, die 5 Ergometrien durchführen ließen und deshalb nicht valide. Die ersichtliche abnehmende Korrelation zwischen den Meßtagen war der Hauptgrund dafür, bei den statistischen Modellrechnungen neben der Arbeitskorrelationsmatrix „exchangeable“ auch die Korrelationsstruktur „autoregressive“ (vgl. Kapitel I.4) als Sensitivitätsanalyse zu berechnen.

Herzfrequenz (Ruhe)	Meßtermin 1	Meßtermin 2	Meßtermin 3	Meßtermin 4	Meßtermin 5
Meßtermin 1	1,00	0,71	0,69	0,58	0,78
Meßtermin 2		1,00	0,73	0,68	0,63
Meßtermin 3			1,00	0,71	0,86
Meßtermin 4				1,00	0,88
Meßtermin 5					1,00

Tab. 7.15: Korrelationen zwischen den Meßterminen für die Herzfrequenz in Ruhe.

Blutdruck systolisch (Ruhe)	Meßtermin 1	Meßtermin 2	Meßtermin 3	Meßtermin 4	Meßtermin 5
Meßtermin 1	1,00	0,63	0,56	0,51	0,70
Meßtermin 2		1,00	0,61	0,63	0,83
Meßtermin 3			1,00	0,64	0,13
Meßtermin 4				1,00	0,67
Meßtermin 5					1,00

Tab. 7.16: Korrelationen zwischen den Meßterminen für den systolischen Blutdruck in Ruhe.

Blutdruck diastolisch (Ruhe)	Meßtermin 1	Meßtermin 2	Meßtermin 3	Meßtermin 4	Meßtermin 5
Meßtermin 1	1,00	0,59	0,44	0,42	0,80
Meßtermin 2		1,00	0,60	0,53	0,70
Meßtermin 3			1,00	0,56	0,60
Meßtermin 4				1,00	0,76
Meßtermin 5					1,00

Tab. 7.17: Korrelationen zwischen den Meßterminen für den diastolischen Blutdruck in Ruhe.

D a n k s a g u n g

* * *

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. A. Schuh, die mir das überaus interessante Thema zur Verfügung gestellt hat. Durch ihre fachliche und menschliche Unterstützung konnte ich einen herausfordernden Themenbereich erschließen.

Großer Dank gebührt Prof. Dr. F. K. Maetzel für die eigenhändige Aufbereitung und zur Verfügungstellung des untersuchten Datenmaterials und die geduldige und aufschlußreiche Beantwortung meiner Fragen.

Zu außerordentlichem Dank bin ich den Mitarbeitern der GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit vom Institut für Epidemiologie verpflichtet, wo ich während der Abschlußphase meiner Dissertation gearbeitet habe und somit noch wertvolle Kenntnisse und Erfahrungen für meine Dissertation sammeln konnte. Hier möchte ich speziell Frau PD Dr. Annette Peters, Frau Ulrike Gehring, Frau Susanne Breitner und Frau Angela Ibal-Mulli danken, die mir bei Fragen zur statistischen Methodik stets mit großem Engagement zur Hilfe kamen.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, mich bei Herrn Peter Dirschedl zu bedanken, der grundlegend an meiner statistischen Ausbildung beteiligt war und sich während meiner Dissertation mehrmals trotz seines engen Terminplans spontan Zeit genommen hat, um mir weitere wertvolle statistische Überlegungen zu vermitteln.

Herzlichster Dank gebührt auch meiner Schwester Jutta, meinem Bruder Stefan und meinen Arbeitskolleginnen und Freunden Annette Berger, Susanne Breitner, Christine Hiller und Regina Rückerl, die mir besonders bei der Fehlerkorrektur und kleinen Unsicherheiten mit Rat und Tat zur Seite standen, mich aber auch in sonstiger Hinsicht aller bestens unterstützt haben.

In großer Dankbarkeit gedenke ich hiermit auch meiner leider frühzeitig verstorbenen Eltern, die mir durch ihre weise Vorausplanung und Fürsorge den Weg zur Promotion ermöglicht haben.

Zum Abschluß möchte ich mich noch von ganzem Herzen bei Johannes Schneider bedanken, der mir mit viel Geduld und Liebe durch alle Tiefs der vergangenen Jahre geholfen hat und ohne dessen permanente Ermutigung und Unterstützung ich wahrscheinlich nie soweit gekommen wäre.

* * *

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alexandra Elisabeth Henneberger
Wohnort: München-Maxvorstadt
Geburtsdatum: 16.01.1971
Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildungsdaten

Schulbildung

1977 - 1981 Grundschole in Neuried
1981 - 1990 Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Planegg
1990 Abitur

Studium

1990 - 1998 Studium der Meteorologie an der Fakultät Physik der LMU München
1993 Vordiplom in Meteorologie
1995 Kurzstudium an der UCLA in Los Angeles
1996 - 1998 Diplomarbeit am Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie und am Lehrstuhl für Bioklimatologie und Immissionsforschung der LMU München
1998 Diplom in Meteorologie
1998 Beginn des Promotionsstudiengangs in Humanbiologie am Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der LMU München
1999 Mitarbeit am Buch „Das große Buch vom Wetter“ (Antenne Bayern)
2000 Promotionsvorprüfung
2000 - 2001 Forschungsstipendium der Fraunhofer Gesellschaft am Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der LMU
2001 - 2003 Postgraduiertenstudium "Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie" am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München
2002 Magisterarbeit am Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF), Institut für Epidemiologie, Neuherberg
2002 Erlangen der Bezeichnung „Klimatherapeut“
2002 - 2004 Lehrtätigkeit an der LMU München: Tutorium in Biometrie am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
2003 Master of Public Health (MPH) postgrad. und Bayerischer Public-Health Löwe für beste Magisterarbeit
Seit März 2003 Wissenschaftliche Angestellte am Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF), Institut für Epidemiologie, Neuherberg, AG AIR

München, den 26.01.2004

Alexandra Henneberger