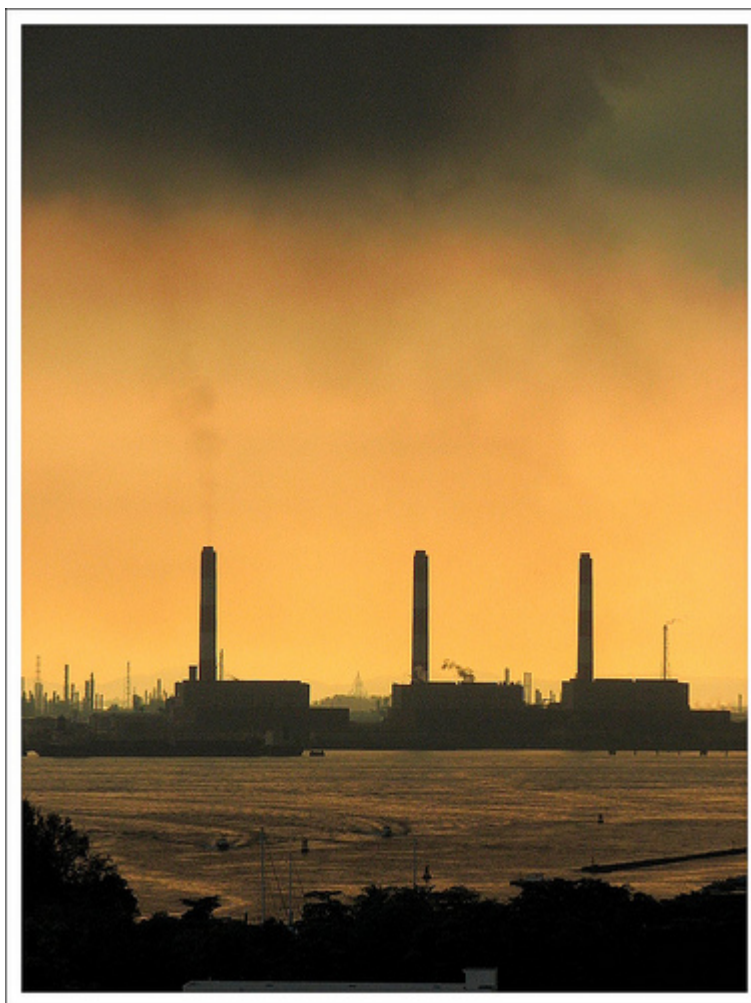


Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica (angina): un approccio case-crossover. Ancona e Pesaro, 2004-2007

A cura di Marco Baldini e Mauro Mariottini



SOMMARIO

<i>ABSTRACT</i>	2
1. INTRODUZIONE E OBIETTIVO	2
2. MATERIALI E METODI	2
2.1 Selezione dei ricoveri	2
2.2 Dati ambientali	3
2.3 Analisi statistica.....	3
3. RISULTATI	5
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	8
BIBLIOGRAFIA.....	10

ABSTRACT

Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno dimostrato l'associazione tra l'esposizione agli inquinanti atmosferici e la comparsa di effetti negativi sulla salute. L'apparato cardiovascolare è interessato con comparsa di segni di infiammazione sistemica e con effetti sulla contrattilità arteriosa, sulla genesi di trombi, sulla generazione e stabilità delle placche arteriosclerotiche e sulla comparsa di disturbi del ritmo cardiaco.

Con un approccio epidemiologico di tipo "case-crossover" è stato valutato tra i residenti delle due maggiori città delle Marche l'incremento del rischio di ricovero ospedaliero per la diagnosi principale "angina pectoris" (ICD IX: 413) nei giorni con maggiore presenza di particolato fine (PM₁₀) nell'aria.

Tale incremento percentuale del rischio è risultato pari al 7,0% (IC 95%, da 0,4 a 14,1), per aumenti del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ per esposizioni nel giorno dell'evento e al 6,6% (IC 95%, da -0,3 a 14,1) (IC 90%, da 0,4 a 12,5) per esposizioni nel giorno precedente l'evento. Analizzando i ricoverati per genere ed età i maggiori incrementi sono stati a carico dei soggetti di ambo i sessi nella classe di età 15-64 anni per esposizioni il giorno prima del ricovero.

1. INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Da tempo la letteratura scientifica in campo epidemiologico studia gli effetti avversi sulla salute umana da esposizioni, a breve e a lungo termine, ad inquinanti atmosferici^{1 2 3 4 5 6}.

Tali indagini epidemiologiche non analizzano soltanto gli eccezionali episodi storici, verificatisi per lo più in aree fortemente industrializzate, ma studiano soprattutto l'associazione tra la frequenza di eventi sanitari e l'esposizione a livelli talvolta modesti, ma ripetuti, di inquinamento atmosferico in aree urbane.

Sebbene in passato la ricerca in ambito epidemiologico abbia incentrato l'attenzione sulle alterazioni a carico della funzione respiratoria^{7 8 9}, sono sempre più numerosi gli studi che sostengono un legame tra i contaminanti aerodispersi e patologie cardiache e cardiovascolari^{10 11 12}.

Esposizioni acute sono state associate a molteplici eventi avversi di natura cardiovascolare quali ricoveri ospedalieri per angina¹³, infarto miocardico ed insufficienza cardiaca. Le esposizioni a lungo termine aumentano il rischio di mortalità per malattia coronarica.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare l'associazione tra particolato sottile e ricoveri ospedalieri per un aspetto della cardiopatia ischemica quale la sindrome anginosa mediante un approccio di tipo *case-crossover*.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei ricoveri

I dati utilizzati sono tratti dall'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dell'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche.

Sono stati considerati tutti i ricoveri con diagnosi principale di cardiopatia ischemica del gruppo delle angine (International Classification of Disease, 9th ed. [ICD-9]: 413) relativi al periodo 2004-2007 e riferiti a pazienti residenti nei comuni di Ancona e Pesaro. Sono stati quindi esclusi dall'analisi i seguenti tipi di ricoveri: diurni, programmati, fuori regione, relativi a cause traumatiche, trasferimenti da altri istituti di cura. Sono stati in seguito esclusi i ricoveri ripetuti in un arco di tempo inferiore a 6 mesi (stesso paziente e stessa diagnosi principale di angina) e quelli avvenuti in giorni nei quali non erano

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

disponibili le misurazioni dei parametri ambientali analizzati. I ricoveri inclusi nello studio sono risultati infine 289.

Per ogni ricovero incluso sono state prese in considerazione le seguenti caratteristiche dei pazienti: sesso (maschio; femmina); fascia di età (15-64 aa; 65-74 aa; ≥ 75 aa); diagnosi principale; data di ricovero.

2.2 Dati ambientali

I dati relativi alle variabili inquinanti sono stati tratti dal sistema di monitoraggio della qualità dell'aria del Comune di Ancona gestito dalla Provincia di Ancona e dal sistema di monitoraggio del comune di Pesaro gestito dalla Provincia di Pesaro-Urbino. Sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri di polveri al di sotto di 10 micron di diametro aerodinamico (PM_{10} , $\mu g/m^3$) rilevati per mezzo di 3 centraline di tipo urbano posizionate nel comune di Ancona e 3 nel comune di Pesaro. Per ogni comune i dati giornalieri eventualmente mancanti sono stati stimati seguendo una procedura che utilizza i valori ponderati rilevati nello stesso giorno dalle altre stazioni di monitoraggio⁶. In seguito sono stati stimati i livelli giornalieri di PM_{10} come media dei valori delle 3 centraline.

I dati relativi alle variabili meteorologiche sono stati forniti dall'Osservatorio Geofisico di Macerata e dalla Protezione Civile delle Marche. Nello specifico sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri dei parametri temperatura ($^{\circ}C$) e umidità (%). Il parametro temperatura apparente /Heat Index è stato calcolato utilizzando una formula specifica¹⁴

2.3 Analisi statistica

Le caratteristiche dei ricoveri sono state sintetizzate come distribuzioni di frequenza (n) e percentuali (%) mentre i dati ambientali come medie \pm deviazioni standard (DS), percentili (25°, 50° e 75°) e intervalli interquartili (IQR). L'analisi dell'interdipendenza tra le variabili ambientali è stata eseguita utilizzando il coefficiente di correlazione lineare di Pearson (r).

La variazione percentuale di rischio di ricovero per cardiopatia ischemica legata alla variazione di concentrazione di PM_{10} è stata studiata applicando un disegno *case-crossover* con un approccio *time-stratified*. Il disegno confronta le esposizioni al PM_{10} durante l'intervallo di tempo in cui non avviene l'evento sanitario con gli intervalli in cui questo avviene. Questo disegno prevede il campionamento solo dei "casi" che in tempi diversi dal momento dell'evento rappresentano i "controlli" in modo che ogni caso fa controllo a se stesso. In questo modo non c'è la necessità di disporre di una serie di fattori di controllo del confondimento per i fattori individuali. I giorni di controllo per la selezione dei "controlli" sono gli stessi giorni della settimana all'interno dello stesso mese e anno^{11 12 13} al fine di evitare gli effetti della stagionalità all'interno dei singoli set caso-controlli.

Per la stima degli incrementi percentuali di rischio e dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) è stato utilizzato un modello di regressione logistica condizionata aggiustato per le variabili categoriche temperatura apparente, stagionalità, giorno della settimana, periodi feriali e periodi influenzali.

E' stata valutata l'associazione lineare (in scala logistica) esposizione-risposta inserendo nel modello il PM_{10} come variabile continua. I risultati sono stati espressi come incrementi percentuali di rischio associati a incrementi di $10 \mu g/m^3$ per i seguenti lag

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

temporali: 0 (giorno del ricovero) (modello 1), 1 (giorno precedente il lag 0) (modello 2) e 0-2 (media dell'esposizione dei lag 0, 1 e 2) (modello 3). Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$. Sono comunque annotati anche i risultati con $p < 0,10$.

Le analisi sono state fatte prima su tutti i set correggendo per età e sesso e successivamente stratificando per classi di età e sesso. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS (ver. 9.1.3; SAS Institute Inc., Cary, NC).

3. RISULTATI

I ricoveri studiati sono risultati in maggioranza caratterizzati da pazienti maschi (56,1%), di età superiore a 74 anni (41,5%) e affetti da "altre e non specificate forme di angina pectoris" (94,5%) (tabella 1).

Si riscontra una notevole diversità nella casistica tra i due comuni che non può essere spiegata da rilevanti differenze demografiche ma probabilmente è riconducibile a criteri difformi nella codifica della diagnosi di dimissione. Si deve infatti ricordare che la diagnosi di infarto è stata abbastanza recentemente affinata con l'uso di marcatori biochimici (es. Non-ST elevation myocardial infarction con aumento delle troponine I e T) e che i drg relativi all'angina ed all'infarto hanno pesi economici differenti.

La concentrazione media di PM₁₀ è stata di 48,4 ± 19,9 e di 45,1 ± 21,7 µg/m³ ad Ancona e Pesaro rispettivamente. Nelle tabelle 2 e 3 sono riportati anche gli altri parametri ambientali rilevati nei due comuni. Il PM₁₀ è risultato correlato solo moderatamente con le variabili meteorologiche temperatura ed umidità (r = -0,2; -0,3 e r = 0,2; 0,3 rispettivamente per Ancona e Pesaro).

Tabella 1. Caratteristiche dei ricoveri per angina pectoris, Ancona e Pesaro, 2004-2007.

Caratteristica	Ancona		Pesaro		Totale	
	n	%	n	%	n	%
Totale	31	100,0	258	100,0	289	100,0
Sesso						
maschio	13	41,9	149	57,8	162	56,1
femmine	18	58,1	109	42,2	127	43,9
Età, aa						
0-14						
15-64	11	35,5	85	32,9	96	33,2
65-74	5	16,1	68	26,4	73	25,3
≥75	15	48,4	105	40,7	120	41,5
Diagnosi principale (ICD-9)						
angina da decubito (4130)	3	9,7	8	3,1	11	3,8
angina di Prinzmetal (4131)			5	1,9	5	1,7
altre e non specificate forme di angina pectoris (4139)	28	90,3	245	95,0	273	94,5

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Tabella 2. Descrizione delle variabili ambientali analizzate e coefficienti di correlazione lineare di Pearson, Ancona, 2004-2007.

Variabili ambientali	Media	±	DS	Percentili			IQR
				25°	50°	75°	
PM ₁₀ , µg/m ³	48,4	±	19,9	33,9	44,3	58,2	24,3
Temperatura, °C	15,2	±	7,1	9,3	15,4	21,3	12,0
Umidità, %	64,9	±	14,0	54,7	65,0	76,0	21,3
Temperatura apparente /HI, °C	15,7		7,6	9,3	15,4	23,9	14,6

Coefficienti di correlazione di Pearson				
	PM ₁₀ , µg/m ³	Temperatura, °C	Umidità, %	Temperatura apparente/HI, °C
PM ₁₀ , µg/m ³	1,00000			
Temperatura, °C	-0,23863	1,00000		
Umidità, %	0,23765	-0,44378	1,00000	
Temperatura apparente /HI, °C	-0,24737	0,99412	-0,44567	1,00000

Tabella 3. Descrizione delle variabili ambientali analizzate e coefficienti di correlazione lineare di Pearson, Pesaro, 2004-2007.

Variabili ambientali	Media	±	DS	Percentili			IQR
				25°	50°	75°	
PM ₁₀ , µg/m ³	45,1	±	21,7	29,9	39,1	55,0	25,0
Temperatura, °C	14,5	±	7,5	7,9	14,8	20,8	12,9
Umidità, %	72,8	±	13,5	63,0	73,7	83,8	20,8
Temperatura apparente /HI, °C	14,8	±	8,0	7,9	14,8	23,0	15,1

Coefficienti di correlazione di Pearson				
	PM ₁₀ , µg/m ³	Temperatura, °C	Umidità, %	Temperatura apparente /HI, °C
PM ₁₀ , µg/m ³	1,00000			
Temperatura, °C	-0,36024	1,00000		
Umidità, %	0,34359	-0,53449	1,00000	
Temperatura apparente /HI, °C	-0,36101	0,99626	-0,54411	1,00000

Gli incrementi percentuali di rischio di ricovero per angina associati al PM₁₀ sono risultati i seguenti: 7,0% (IC 95%, da 0,4 a 14,1), per variazioni del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ (lag 0); 6,6% (IC 95%, da -0,3 a 14,1), per variazioni del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ (lag 1); 5,7% (IC 95%, da -1,9 a 13,9), per variazioni della media lag 0 .. lag 2 del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ (tabella 4). In tabella 5 sono riportati i risultati delle analisi disaggregate per categoria di età e genere.

Gli incrementi percentuali di rischio relativi alle esposizioni nel secondo giorno precedente l'evento ischemico (lag 2) sono risultati poco attendibili (*p*-value prossimi a 1) e quindi non sono stati riportati.

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Tabella 4. Associazione tra PM₁₀ e ricoveri ospedalieri per angina pectoris: incrementi percentuali di rischio associati a variazioni di PM₁₀ pari a 10 µg/m³.

Modello	Fattore di rischio	Incrementi percentuali di rischio di ricovero per angina pectoris [†] , % (IC 95%)
1	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (lag 0)	7,0 (0,4 – 14,1)
2	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (lag 1)	6,6^{††} (-0,3 – 14,1)
3	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (media lag 0 .. lag 2)	5,7 (-1,9 – 13,9)

[†] Incrementi percentuali di rischio derivati applicando la regressione logistica condizionata e aggiustati per le variabili sesso, età, temperatura apparente, stagionalità, giorno della settimana, periodi feriali, periodi influenzali.

^{††} p < 0,10

Tabella 5. Associazione tra PM₁₀ e ricoveri ospedalieri per angina pectoris: incrementi percentuali di rischio associati a variazioni di PM₁₀ pari a 10 µg/m³ modelli stratificati per sesso e categorie di età.

Modello	Fattore di rischio	Età, aa.	Incrementi percentuali di rischio di ricovero per angina pectoris [†] , % (IC 95%)	
			Maschi	Femmine
1	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (lag 0)	15-64	11,5^{††} (-1,4 – 26,0)	6,2 (-16,7 – 35,3)
		65-74	11,3 (-5,9 – 31,5)	19,2 (-6,2 – 51,5)
		≥75	-3,6 (-16,7 – 11,5)	8,2 (-6,7 – 25,5)
2	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (lag 1)	15-64	15,6 (0,5 – 33,0)	33,0 (0,6 – 75,8)
		65-74	7,6 (-9,5 – 27,9)	7,0 (-15,6 – 35,5)
		≥75	-5,1 (-17,8 – 9,6)	6,4 (-9,2 – 24,6)
3	variazione del PM ₁₀ pari a 10 µg/m ³ (media lag 0 .. lag 2)	15-64	16,7 (0,1 – 36,0)	18,6 (-9,9 – 56,2)
		65-74	11,1 (-8,3 – 34,6)	8,6 (-16,8 – 41,7)
		≥75	-7,2 (-21,4 – 9,5)	2,2 (-13,4 – 20,6)

[†] Incrementi percentuali di rischio derivati applicando la regressione logistica condizionata e aggiustati per le variabili temperatura apparente, stagionalità, giorno della settimana, periodi feriali, periodi influenzali.

^{††} p < 0,10

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

In questo studio è stata valutata l'associazione tra il PM₁₀ e i ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica (angina) nelle città di Ancona e Pesaro per il periodo 2004-2007 con un approccio di tipo *case-crossover*.

Per avere una casistica maggiore si sono analizzati insieme i ricoveri dei residenti nei due comuni con il riferimento alle rispettive condizioni di contaminazione ambientale.

I risultati mostrano incrementi di rischio di ricovero ospedaliero corrispondente a variazioni di PM₁₀ registrate lo stesso giorno del ricovero ed il giorno precedente statisticamente significativi. Sono stati trovati incrementi percentuali di rischio che variano dal 7,0% (IC 95%, da 0,4 a 14,1), per aumenti del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ per esposizioni nel giorno dell'evento al 6,6% (IC 95%, da -0,3 a 14,1) (IC 90%, da 0,4 a 12,5), per aumenti del PM₁₀ pari a 10 µg/m³ per esposizioni nel giorno precedente l'evento.

In particolare per esposizioni il giorno precedente l'evento si sono stimati incrementi percentuali di rischio di ricovero pari a 15,6% (IC 95%, da 0,5 a 33,0) nei maschi e di 33,0% (IC 95%, da 0,6 a 75,8) nelle femmine della classe di età 15-64 anni. Analoghi incrementi, ma con minore significatività statistica, sono stati rilevati nell'esame dei ricoveri separatamente per la residenza nei due comuni con eccezione dell'incremento nelle femmine 15-64 anni di Pesaro in cui è risultata costante la significatività ($p < 0,05$).

Gli incrementi di rischio di ricovero per patologie cardiovascolari associati a variazioni di PM₁₀ pari a 10 µg/m³ sono largamente documentati in letteratura^{15 16 17 18 19}. Si ricordano, ad esempio, gli incrementi percentuali di rischio stimati da Wordley J. et al.¹⁵ e da Schwartz J.¹⁶ che sono risultati rispettivamente pari al 2,1 e all'1,8%.

Anche brevi esposizioni ad inquinanti atmosferici sono state associate a marcati incrementi di morbilità e mortalità cardiovascolare per ischemia cardiaca, aritmie ed insufficienza cardiaca^{2 5 10 20}.

La spiegazione di questa associazione potrebbe essere riconducibile alle azioni dirette ed indirette degli inquinanti atmosferici sul sistema respiratorio e cardiovascolare. Le prime si manifestano attraverso una risposta infiammatoria del tessuto polmonare con il conseguente rilascio di citokine pro-trombotiche ed infiammatorie²¹, fibrinogeno²², proteina C reattiva²³ ed espressione di fattori di adesione leucocitaria²⁴. Le seconde per il passaggio diretto o mediato dai macrofagi del nanoparticolato nella circolazione sanguigna con una interazione diretta sull'endotelio vascolare o sulle placche aterosclerotiche. A questo livello si manifesterebbero gli stessi effetti infiammatori rilevati a livello polmonare con alterazione del tono e della reattività della parete vascolare²⁵ e destabilizzazione delle placche⁵. In letteratura esistono molte segnalazioni cliniche e sperimentali sul ruolo esercitato dagli inquinanti atmosferici anche sulla saturazione in ossigeno dell'emoglobina, sulle alterazioni del sistema nervoso autonomo, sulla possibilità di induzione di aritmie e dei meccanismi flogistici responsabili di modificazioni del processo coagulativo^{1 26 27 28 29 30 31 32 33 34}.

Il tipo di studio condotto presenta, comunque, diversi limiti (ne seguono alcuni). In primo luogo potrebbero esserci errate classificazioni dell'outcome studiato dovute ad imprecisioni diagnostiche ovvero di codificazione. In secondo luogo l'analisi eseguita non prende in considerazione i casi di cardiopatia ischemica non ospedalizzati assumendo quindi indipendenza tra questi ultimi e i livelli di PM₁₀. Si osserva che i casi non ospedalizzati sono stati l'oggetto di uno studio pubblicato da Forastiere F. et al.³⁵ che ha

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

analizzato l'associazione tra diversi inquinanti atmosferici e gli eventi coronarici fatali non ospedalizzati evidenziando un incremento di rischio per variazioni del PM_{10} di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pari al 4,8%. In terzo luogo l'utilizzo delle misurazioni ambientali piuttosto che delle esposizioni personali potrebbe causare una errata stima delle variazioni percentuali di rischio³⁶. In un prossimo futuro saranno disponibili serie di dati sufficienti e complete sul particolato più fine ($PM_{2,5}$) che risulta maggiormente rappresentativo della componente derivata dai processi combustivi e che è ritenuto maggiormente tossico ed aterogeno per il contenuto di metalli e idrocarburi aromatici policiclici³⁷. In aggiunta una più alta numerosità dei casi potrebbe comportare una maggiore robustezza dei risultati.

In conclusione i risultati emersi danno un rinnovato, seppur modesto, contributo che aiuta a valutare l'impatto dell'inquinamento atmosferico nelle due principali città delle Marche sui ricoveri per questa cardiopatia ischemica (angina). Sono in corso contatti con i clinici per individuare set di codici di patologia che possano essere più direttamente spiegabili con i meccanismi patogenetici accertati per le polveri sottili e ad individuare gruppi di popolazioni più omogenei ed a maggiore vulnerabilità. Si ritiene infine che, dato l'importante ruolo che queste tematiche dovrebbero avere nei processi decisionali legati alle politiche di salute pubblica, sia necessario approfondire questi studi, eventualmente con un disegno multicentrico che preveda l'arruolamento di un numero molto più ampio di casi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mills NL, Donaldson K, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. (2008) 6, 36-44
- ² Samet JM, Zeger SL, Dominaci F, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst*. 2000;94:5-70.
- ³ Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA 2 Project. *Epidemiology*. 2001;12:521-531.
- ⁴ Penttinen P, Tiittanen P, Pekkanen J. Mortality and air pollution in metropolitan Helsinki, 1988-1996. *Scand J Work Environ Health*. 2004;30 Suppl 2:19-27.
- ⁵ Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:2655-2671.
- ⁶ Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution—MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev*. 2004 Jul-Oct;28(4-5 Suppl):4-100.
- ⁷ Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*. 1994;15: 107-132.
- ⁸ Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, LeTertre A, Vonk JM, Touloumi G, Balducci F, Piekarski T, Bacharova L, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Arch Environ Health* 1998;53:54-64.
- ⁹ Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce-de-Leon A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk JM, Bisanti L, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax* 1997;52:760-765.
- ¹⁰ Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP Jr, Lugg MM, Shan J, Van Den Eeden SK. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect*. 2002;110:1247-1252.
- ¹¹ D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, Agabiti N, Fusco D, Michelozzi P, Perucci CA. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology*. 2003;14:528-535.
- ¹² Zanobetti A, Schwartz J. The effect of particulate air pollution on emergency admissions for myocardial infarction: a multi-city case-crossover analysis. *Environ Health Perspect*. 2005;113:978-982.
- ¹³ Hosseinpoor AR et al. Air pollution and hospitalization due to angina pectoris in Tehran, Iran: a time-series study. *Environ Res* 2005;99: 126-131
- ¹⁴ Steadman RG. The assessment of sultriness. Part I: A temperature-humidity index based on human physiology and clothing science. *Journal of Applied Meteorology* 1979;18:861-873.
- ¹⁵ Schwartz J. The effects of particulate air pollution on daily deaths: a multi-city case crossover analysis. *Occup Environ Med*. 2004 Dec;61(12):956-61.
- ¹⁶ Wordley J, Walters S, Ayres J. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997;54:108-16.
- ¹⁷ Schwartz J. Air Pollution and Hospital Admissions for Cardiovascular Disease in Tucson. *Epidemiology*. Jul;8(4):371-377.
- ¹⁸ Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect*. 2000;108:1071-1077.
- ¹⁹ Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):648-655.
- ²⁰ Peters A et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001;103: 2810-2815.
- ²¹ Seaton A et al. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345: 176-178
- ²² Pekkanen J et al. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000;57: 818-822
- ²³ Peters A et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001;22: 1198-1204
- ²⁴ Frampton MW et al. Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Perspect* 2006;114: 51-58
- ²⁵ Mills NL et al. Air pollution and atherothrombosis. *Inhal Toxicol* 2007;19 (Suppl 1): 81-89

-
- ²⁶ Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, Vonk JM, Bellini A, Atkinson R, Ayres JG, Sunyer J, Schwartz J, Katsouyanni K. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Oct;56(10):773–779.
- ²⁷ Stone PH, Goldeski JJ. First step toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 1999;138(5):804-7.
- ²⁸ Seato A, McNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effect. *Lancet* 1995;345:176-8.
- ²⁹ Pope CA III, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. A daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:365-72.
- ³⁰ Pope CA III, 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: 890-9.
- ³¹ Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenigw, Wichmann H-E. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999;150:1094-18.
- ³² 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;107:521-5.
- ³³ Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherr, R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-73.
- ³⁴ Peters A, LIU E, Verrier L, Schwartz J, Gold DR, Mittlemani M, BaliffJ, OH JA, Allen G, Monahan K, Dockery DW. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000;11:11-7.
- ³⁵ Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T, von Klot S, Nyberg F, Paatero P, Peters A, Pekkanen J, Sunyer J, Perucci CA. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy: the HEAPSS study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;Jun 30. Epub ahead of print.
- ³⁶ Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, Cohen A. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: Concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000;108: 419–426.
- ³⁷ Araujo JA et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. 2008; *Circ Res* 102: 589–596