






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Avaluació a nivell poblacional de l'impacte dels determinants ambientals en l'ictus isquèmic

Any 2022

Programa de doctorat en Medicina,
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Autora
Carla Avellaneda Gómez

Directors
Rosa Maria Vivanco Hidalgo
Jaume Roquer González

Tutor acadèmic
Jaume Roquer González



Tesi doctoral

Avaluació a nivell poblacional de l'impacte dels determinants ambientals en l'ictus isquèmic

Any 2022

Autora

Carla Avellaneda Gómez

Directors

Rosa Maria Vivanco Hidalgo

Jaume Roquer González

Tutor acadèmic

Jaume Roquer González

Programa de doctorat en Medicina,

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

La recompensa del joven científico es la excitación y emoción que se siente al ser la primera persona en la historia en ver o entender una cosa nueva. Nada puede compararse a esa experiencia...

La recompensa del viejo científico es la sensación de haber visto evolucionar un boceto hasta convertirse en un paisaje magistral.

Cecilia Payne-Gaposchkin

Agraïments

Aquesta tesi no hauria estat possible sense la dedicació i el suport de moltíssimes persones que m'han acompanyat, des de la vessant professional i personal, en aquesta gran (i apassionant) aventura. A totes elles, gràcies.

A la Rosa, per tot el que has compartit amb mi aquests anys com a dona, amiga i professional. Sense tu, no hauria estat el mateix. Simplement, gràcies per acompanyar-me, motivar-me i guiar-me a cada pas de la manera en què ho has fet. T'admiro i t'estimo.

A en Jaume, per la confiança dipositada en mi durant tots aquests anys, per animar-me ja des de resident a descobrir el món de la recerca i marcar l'inici de la meua carrera com a investigadora.

To ISGlobal colleagues Cathryn, Sergio, Carles, Antònia, Payam and Albert, who have patiently shared their wisdom with me. A en Jordi Sunyer, per la calidesa mostrada tots aquests anys i per ser un model de metge-epidemiòleg-persona a qui m'agradaria algun dia assemblem-los.

Uxerentzat, bera baita nire doktoretza garaitik eramaten dudan onena. Zu bezalako lagunekin, ilargira iritsi daiteke.

Al grup NEUVAS, que m'han ensenyat tot el que saben de la neurologia vascular amb una estima i divertiment que no venien especificats en el contracte.

A l'Alejandra, per omplir la meua vida de tantes coses boniques i per el seu "fua", que m'ha acompanyat en tot aquest procés. A l'Albert, l'Antía, la Laura, l'Ana, el Pablo, la Núria, el Juan i la Maria, perquè compartir els anys de residència amb ells ha estat un regal. També als R-petits i la resta dels companys de l'Hospital del Mar. En especial, a en Mich, per tantes xerrades i riures terapèutics.

Als companys de l'Hospital Moisès Broggi, per acollir-me com una més a la seva gran família, i perquè la seva companyonia, bon humor, subministres inesgotables de xocolata i paciència infinita han estat claus en aquestes últimes etapes del doctorat.

A la Violeta, la Maria, la Carla i la Laura, per ser-hi sempre.

A la meua família, pel seu suport incondicional, a qui dec tot el que el soc i arribi a ser.

A en Borja, per fer-me tan feliç.

I sobretot a elles, a la "tata" i l'Alodia, a qui estimaré sempre (fins a les estrelles, i sense tornar).

Abreviacions

AHA: American Heart Association

AGA: àrees de gestió assistencial

AIT: atac isquèmic transitori

BC: sigles en anglès del carbó negre o sutge (*Black Carbon*)

CIM: Classificació Internacional de Malalties

CMBD-HA: Conjunt Mínim Bàsic de Dades d'Hospitalitzacions Agudes

CMBD-AP: Conjunt Mínim Bàsic de Dades d'Atenció Primària

DALY: sigles en anglès referents a l'indicador d'anys perduts per mort o discapacitat (*Disability Adjusted Life Year*)

END: sigles en anglès de la Normativa Europea de Soroll Ambiental (*Environmental Noise Directive*)

FRV: factors de risc vascular

GBD: sigles en anglès de l'estudi de la càrrega mundial, regional i específica per a cada país de malaltia (*Global Burden of Disease [Study]*)

HIC: hemorràgia intracranial

HSA: hemorràgia subaracnoidal

IC: interval de confiança

ICC: Institut Cartogràfic de Catalunya

IQR: rang interquartílic

LUR: sigles en anglès de models de regressió de l'ús del sòl (*Land Use Regression Models*)

MCV: malalties cardio- i cerebrovasculars

MNC: malalties no comunicables

NDVI: sigles en anglès de l'índex de vegetació de diferència normalitzada (*Normalized Difference Vegetation Index*)

NO₂: diòxid de nitrogen

OMS: Organització Mundial de la Salut

O₃: ozó

ONU: Organització de les Nacions Unides

OR: sigles en anglès de l'oportunitat relativa (*Odds Ratio*)

PM: sigles en anglès de material particular (*Particulate Matter*)

PM₁₀: material particulat de diàmetre aerodinàmic <10 µm i ≥2,5 µm

PM_{2,5}: material particulat de diàmetre aerodinàmic ≤2,5 µm

PM₁: material particulat de diàmetre aerodinàmic ≤1 μm
 PM_{0,1}: material particulat de diàmetre aerodinàmic ≤0,1 μm
 RCA: Registre Central d'Assegurats
 RR: risc relatiu
 SISCAT: Sistema Sanitari Integral d'utilització pública de Catalunya
 SNC: sistema nerviós central
 SV: superfície verda
 UE: Unió Europea
 ZQA: Zona de Qualitat de l'Aire

Taula de continguts

Resum	1
Abstract	2
1.INTRODUCCIÓ	5
1.1. Epidemiologia de l'ictus i càrrega de la malaltia a Europa	6
1.1.1. Definició i epidemiologia de l'ictus.....	6
1.1.2. Factors de risc modificables de l'ictus: factors de risc “tradicionals”.....	7
1.1.3. Factors de risc modificables de l'ictus: influència dels determinants de la salut en el risc de la malaltia.....	8
1.2. Contaminació atmosfèrica com a determinant de la salut	9
1.2.1. Contaminació atmosfèrica i ictus.....	10
1.2.1.1. Contaminants atmosfèrics d'especial interès per a l'ictus.....	10
1.2.1.2. Contaminació atmosfèrica i ictus: evidència epidemiològica.....	10
1.2.1.3. Contaminació atmosfèrica i ictus: plausibilitat biològica.....	15
1.3. Els espais verds com a determinant de la salut	16
1.3.1. Espais verds i ictus: evidència epidemiològica.....	18
1.3.2. Espais verd i ictus: plausibilitat biològica.....	20
1.4. El soroll com a determinant de la salut	21
1.4.1. Soroll i ictus: evidència epidemiològica.....	23
1.4.2. Soroll i ictus: plausibilitat biològica.....	25
1.5. Les ciutats com a epicentres de l'epidèmia de malalties no comunicables com l'ictus	25
2. JUSTIFICACIÓ	27
3. HIPÒTESIS	29
4. OBJECTIUS	31
5. COMPENDI DE PUBLICACIONS	33
5.1. Article 1	34
5.1.1. Material suplementari de l'article 1.....	45
5.2. Article 2	52
5.2.1. Material suplementari de l'article 2.....	60
6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	65
7. DISCUSSIÓ GLOBAL DELS RESULTATS	69
8. CONCLUSIONS	81
9. LÍNIES DE FUTUR	83
10. BIBLIOGRAFIA	85
11. ANNEXOS	107
11.1. Annex A. Escala de gravetat de l'ictus de la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	108
11.2. Annex B. Material i mètodes (article 1)	113
11.3. Annex C. Registre BASICMAR	124

Resum

L'ictus isquèmic és una malaltia amb un gran impacte en la societat per la incidència i discapacitat que presenta, indicadors que continuaran augmentant en les pròximes dècades. En aquest context, és important conèixer tots els factors de risc implicats en l'aparició i la discapacitat associades a la malaltia. Més enllà dels factors de risc tradicionals de la malaltia, en els últims anys hi ha hagut una creixent evidència sobre l'impacte dels determinants mediambientals relacionats amb la vida urbana, com són l'exposició a la contaminació atmosfèrica, els espais verds i el soroll del trànsit, en el risc d'ictus. Malgrat aquesta evidència, actualment es desconeix quin és l'impacte que tindrien els determinants mediambientals al nostre entorn pel que fa al risc d'ictus.

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral és determinar en el nostre entorn 1) quin és l'impacte de l'exposició a contaminació atmosfèrica –principalment, contaminants relacionats amb el trànsit rodat, com són les partícules fines ($PM_{2.5}$), el diòxid de nitrogen (NO_2) i el sotge (BC),– en el risc d'ictus isquèmic; 2) quin és l'impacte d'altres determinants mediambientals com els espais verds en la incidència de l'ictus isquèmic; 3) quin és el subgrup de la població susceptible als efectes d'aquests determinants de la malaltia; i 4) quin és l'efecte de l'exposició a contaminació atmosfèrica ($PM_{2.5}$), els espais verds i el soroll del trànsit rodat i la gravetat inicial de la malaltia.

Per respondre a aquests objectius es presenten els resultats de dos estudis. En el primer estudi avaluem l'efecte de l'exposició individual a contaminants atmosfèrics en la incidència d'ictus isquèmic en una cohort poblacional actual que inclou gran part de la població adulta de Catalunya i observem un augment del risc, sobretot relacionat amb l'exposició a NO_2 . Destaquem que aquesta associació es troba present fins i tot a nivells de contaminants per sota dels considerats com a segurs per la legislació actual a la Unió Europea. Per contra, l'exposició a espais verds al voltant de la residència dels individus de la cohort s'associa a un menor risc d'ictus isquèmic. A l'estudi no trobem cap modificació de l'efecte per variables individuals (edat i tabaquisme) ni pel nivell socioeconòmic individual.

En el segon estudi, descrivim la relació entre l'exposició a contaminació atmosfèrica, l'exposició a espais verds i soroll del trànsit rodat i la gravetat de l'ictus en una cohort de pacients hospitalitzats amb ictus isquèmic a Barcelona. En aquest estudi trobem que els pacients exposats a majors nivells de verdor al voltant del domicili presenten un menor risc de patir un ictus greu en el moment agut, mentre que els individus exposats a un major nivell de soroll del trànsit tenen un major risc de presentar ictus greus. No hem trobat cap relació entre l'exposició

a contaminació atmosfèrica (PM_{2.5}) i la gravetat de la malaltia. L'associació entre l'exposició a espais verds i la gravetat de l'ictus es manté en considerar de manera conjunta els altres determinants ambientals.

En conclusió, l'exposició crònica a contaminació atmosfèrica al nostre entorn té un impacte negatiu que es tradueix en un augment del risc de patir un ictus, mentre que l'exposició a espais verds exerceix un efecte beneficiós tant en el risc com en la gravetat inicial de l'ictus isquèmic. Tanmateix, l'exposició a soroll influeix negativament en la gravetat inicial de la malaltia.

L'evidència generada amb aquests estudis permetrà prendre decisions tant individuals com poblacionals a diferents interessats i en diferents nivells (macro, meso i micro, tant en polítiques de salut pública com pel que fa a decisions clíniques) i a diferents escales (local, regional, nacional i europea) per mitigar o potenciar els efectes d'aquests determinants ambientals i millorar la prevenció primària de l'ictus isquèmic a Catalunya.

Abstract

Ischemic stroke is a leading cause of death and disability in both high-income countries and worldwide, and the overall incidence and disability attributable to stroke is expected to increase over the next few decades. Therefore, there is a need to improve the understanding of risk factors (i.e., traditional and non-traditional risk factors) related to the burden of stroke. There is growing evidence about the association of environmental determinants related to urbanicity (i.e., air pollution, road traffic noise and green spaces) with stroke outcomes. However, there is a lack of knowledge about the influence of environmental determinants on stroke burden in our area (Catalonia).

The aim of this doctoral thesis is 1) to determine the association between exposure to traffic-related air pollutants - fine particulate matter (PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂), and Black Carbon (BC) -, and the risk of ischemic stroke in Catalonia; 2) to assess the impact of other environmental determinants such as green spaces on ischemic stroke incidence; 3) to describe a subgroup of the population particularly sensitive to the effects of ischemic stroke environmental determinants; and 4) to assess the effect of exposure to air pollution (PM_{2.5}), green spaces and road traffic noise on initial stroke severity.

Two studies were conducted to address these objectives. First, the relationship between individual exposure to air pollutants and ischemic stroke incidence was assessed in a large population-based cohort study covering a great proportion of the adult population of Catalonia. An increased risk of ischemic stroke in relation to exposure to air pollutants was observed, especially for NO₂ was observed. This association was present even at air pollutants levels below the safety standards set by the European Union. In contrast, exposure to green spaces around the participant's residence was associated with a lower risk of ischemic stroke. There was no evidence of effect modification by individual (age and smoking) or socioeconomic characteristics of the population.

Secondly, a cross-sectional analysis of the association between residential exposure environmental factors and initial ischemic stroke severity was assessed among a cohort of ischemic stroke patients admitted in a public hospital in Barcelona. Residential surrounding greenspace had a potential beneficial influence on initial stroke severity. This association persisted after adjusting for other environmental factors (PM_{2.5} and noise). Conversely, patients living in areas with higher exposure to road traffic noise had a higher risk of severe stroke, compared to those living in areas with lower noise exposure. No association was found between previous exposure to air pollution (PM_{2.5}) and the initial stroke severity in our study.

In conclusion, long-term exposure to air pollution in Catalonia is associated with a higher risk of ischemic stroke. Conversely, long-term exposure to green spaces has a beneficial effect on both ischemic stroke risk and severity. In addition, road traffic noise exposure is related to higher risk of severe stroke. This evidence can influence both individual and population level policies addressed to mitigate or enhance the effects of these environmental determinants and improve the primary prevention of ischaemic stroke in Catalonia.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Epidemiologia de l'ictus i càrrega de la malaltia a Europa

1.1.1. Definició i epidemiologia de l'ictus

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix l'ictus com una síndrome clínica, presumiblement d'origen vascular, que es caracteritza pel desenvolupament ràpid de signes d'afectació neurològica focal (algunes vegades global) i que duren més de 24 hores o porten a la mort (1). L'ictus isquèmic, que és el que es produeix com a conseqüència d'un infart focal cerebral, a la medulla espinal o a la retina (1), representa aproximadament el 85% del total d'ictus (2) al nostre entorn. L'atac isquèmic transitori (AIT) es defineix per la presència de símptomes transitoris suggestius d'isquèmia cerebral d'origen vascular sense una evidència objectiva d'infart a les proves de neuroimatge (1). Els casos restants d'ictus apareixen en relació amb hemorràgies cerebrals: l'hemorràgia intracranial (HIC) i l'hemorràgia subaracnoidal (HSA) (1). L'ictus és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat globalment: es calcula que a l'any 2019 va haver-hi més de 12 milions de casos incidents al món i 6,5 milions de morts atribuïdes a la malaltia, cosa que la converteix en la segona causa de mort al món (3). Les dades epidemiològiques a Catalunya parlen de 150-200 casos incidents per cada 100.000 habitants/any (que corresponen a 12.000 nous casos a l'any) i 500-600 casos prevalents per cada 100.000 individus, tot constituint la primera causa de mortalitat en dones i la tercera en homes (4).

Els individus que sobreviuen a l'ictus poden, a més, experimentar una àmplia gamma de seqüeles com problemes de

mobilitat i visió, trastorns de la parla i de la memòria, canvis conductuals, fatiga, i depressió (5). L'ictus constitueix també la causa més freqüent d'epilèpsia en l'ancià, i representa la segona causa de demència globalment donat que els supervivents a la malaltia també tenen un major risc (aproximadament el doble) de patir un deteriorament cognitiu i demència (6). De fet, s'estima que dos de cada tres pacients amb ictus presenten alguna seqüela (4), i que als 6 mesos d'haver patit un ictus el 26% dels pacients de més de 65 anys són dependents per a les activitats de la vida diària i el 46% tenen dèficits cognitius (7). En aquest context, a l'última actualització de la *Global Burden of Disease Study* (GBD) (2021) s'estima que l'ictus és responsable de 143 milions d'anys perduts per mort o discapacitat al món (3), la qual cosa el converteix en una de les principals causes de discapacitat globalment. A Catalunya l'ictus és la primera causa de discapacitat en adults (4).

Des de els anys 70, a la majoria de països de la Unió Europea (UE) s'ha registrat una disminució significativa de les taxes estandarditzades per edat de la incidència, la prevalença, la mortalitat i la discapacitat per l'ictus (8-10). No obstant això, en termes absoluts, el nombre total de persones que pateixen ictus, moren a causa d'aquesta malaltia o viuen amb les seqüeles de la malaltia continua augmentant, i s'espera que ho continuï fent en els pròxims anys al nostre entorn (3,5,9-11). De fet, les projeccions publicades més recentment per a països de la UE per als pròxims 30 anys estimen un increment en el nombre total d'ictus incidents anuals del 3% (d'1,12 a 1,16 milions), i un augment del 27% dels individus que sobreviuran a la malaltia (de 9,53 a 12,1 milions) (10). Aquest fet s'explicaria, d'una banda, per la tendència demogràfica a un

envelliment de la població (8). De l'altra banda, s'espera que cada cop es tinguin més probabilitats de sobreviure a la malaltia per dos motius: 1) les millores en les estratègies de prevenció primària, que es veuran reflectides en una major proporció d'ictus lleus; i 2) les millores en el tractament i l'atenció a l'ictus tant en la fase aguda com a llarg termini (10). En conseqüència, és esperable que en un futur pròxim la morbiditat tingui un major pes en la càrrega total de la malaltia que la mortalitat.

En aquest context, la prevenció de l'ictus continua sent considerada com la millor aproximació per a reduir la càrrega de la malaltia¹, i la prevenció primària n'és particularment important considerant que més del 76% de casos anuals d'ictus són un primer esdeveniment (7). L'augment global de la càrrega de la malaltia suggereix que les mesures de prevenció primària actuals no són suficients i que es requereixen més estratègies, de millor qualitat i/o amb un major impacte poblacional (12,13). En aquest context, les estratègies d'àmbit poblacional són essencials, ja que inclús petits canvis en la distribució dels factors de risc poden traduir-se en importants reduccions en la incidència de la malaltia (14).

1.1.2. Factors de risc modificables de l'ictus: factors de risc "tradicionals"

L'edat avançada i el sexe són factors de risc no modificables relacionats amb la incidència i la discapacitat de l'ictus (15-17). No obstant això, entorn del 90% de la incidència i la càrrega de la malaltia s'atribueix a factors de risc vasculars (FRV) modificables i, per tant, potencialment prevenibles (3,18).

Els esforços mèdics i científics fins a la data han estat dirigits a avaluar l'impacte dels FRV modificables "tradicionals" de la malaltia. Fins ara, el clúster de factors de risc metabòlics (hipertensió arterial, dislipèmia, obesitat, diabetis mellitus) han estat els més associats tant amb la incidència (18,19) com amb la mortalitat i la discapacitat (3) de l'ictus (tant isquèmic com hemorràgic), seguits dels hàbits de vida (tabaquisme actiu, consum d'alcohol, l'activitat física regular, i les característiques de la dieta). Per a l'ictus isquèmic, els cinc factors de risc amb major impacte en la càrrega de malaltia a Europa (segons el GBD) són la presència d'una pressió sistòlica elevada, els alts nivells de glicèmia en dejú, l'índex de massa corporal i l'índex de colesterol LDL i el tabaquisme, dels quals la hipertensió arterial és el factor que confereix un risc atribuïble poblacional més gran per a l'ictus en general (3,18,19). Malgrat la diferenciació pràctica dels clústers de FRV entre FRV metabòlics i estils de vida, s'ha de tenir en compte que els hàbits de vida influencien en gran mesura la resta dels factors metabòlics. En aquesta línia, l'OMS ha determinat que per tal d'assolir una reducció de la càrrega de l'ictus (i altres malalties no comunicables), s'han de reforçar les mesures adreçades a millorar els hàbits de vida (fins ara

¹ La càrrega de malaltia és un concepte desenvolupat per la OMS per descriure la mortalitat i anys de salut perduts per una determinada malaltia. La càrrega d'una malaltia en concret s'estima considerant el número d'anys que un individu perd com a conseqüència de la mort prematura o el número d'anys que una persona viu amb discapacitat degut a la malaltia. La suma d'aquestes dues mesures s'expressa en l'indicador Disability Adjusted Life Year (DALY).

considerades insuficients): reduir el tabaquisme i el consum d'alcohol, fomentar la realització d'activitat física i millorar la dieta (20).

1.1.3. Factors de risc modificables de l'ictus: influència dels determinants de la salut en el risc de la malaltia

Malgrat la utilitat pràctica de la quantificació del risc per a cada factor de risc de malaltia de manera individual, no s'ha de perdre la perspectiva global: les malalties cardio- i cerebrovasculars (MCV), com altres malalties no comunicables (MNC), són degudes a una sèrie de condicions cròniques que sorgeixen d'una complexa interacció entre la genètica i l'entorn (21). Bhatnagar, en la revisió sobre la influència de l'entorn en les MCV (21), destaca la complexitat de l'entorn humà i parla dels dominis que en formen part i per als quals s'ha descrit una associació amb la malaltia: els dominis naturals, socials i personals. El domini natural de l'entorn es caracteritza tant per l'ecologia i la geologia com pels cicles diürns, les estacions i l'exposició a la natura i els espais verds. La influència de l'entorn natural es veu modificada tant per les característiques físiques de l'entorn social com per les xarxes socials i l'educació i l'estat socioeconòmic de l'individu dins la societat. Les característiques dels entorns socials, com ara la contaminació i l'ocupació laboral, també afecten el risc de malaltia. Per la seva banda, l'entorn social permet, promou, facilita o limita els estils de vida dels individus com la realització d'activitat física, els hàbits nutricionals o el tabaquisme, que constitueixen el domini de l'entorn personal. Les influències col·lectives d'aquests dominis de l'entorn influeixen en el risc i la gravetat de la malaltia cerebrovascular.

És important, per tant, entendre l'ictus des d'una perspectiva més holística de la salut, tot considerant que el procés d'emmalaltir ve determinat per les circumstàncies dels individus i el seu entorn. D'aquesta perspectiva sorgeix el concepte de determinants de la salut (22), entre els quals destaquen els determinants socials i socioeconòmics (com l'educació, l'estatus social i l'ocupació laboral), els determinants físics de l'entorn (com la qualitat de l'aire o de les aigües potables, el tipus d'habitatge i altres factors relacionats amb la urbanicitat) i les característiques (la raça, l'ètnia, el sexe i la genètica) i els estils de vida dels individus.

Pel que fa als determinants socials de l'ictus, s'han trobat diferències rellevants en la importància relativa de cada FRV de la malaltia segons els territoris i el nivell socioeconòmic de cada àrea (3). En un estudi als Estats Units, també s'ha descrit un impacte en la incidència de factors com l'ètnia, el grau d'educació, el nivell socioeconòmic individual o la pobresa, el lloc de residència, el tipus d'assegurança mèdica i altres factors com l'aïllament social (23). D'igual manera, el nivell socioeconòmic també s'ha vist relacionat amb la discapacitat de la malaltia (24).

D'altra banda, les característiques físiques i naturals de l'entorn semblen tenir un paper clau en la malaltia i, de fet, alguns autors consideren que aquestes característiques de l'entorn (junt amb els hàbits de vida) tindrien un pes més gran que la genètica en l'aparició de les MCV (25-27). Considerant que gran part de la població arreu del món viu en àrees urbanes (més del 75% de la població a Europa) (28), en les últimes dècades hi ha hagut un creixent interès a identificar com certs determinants mediambientals relacionats amb la urbanització (la contaminació

atmosfèrica, el soroll o la manca d'accés a la natura) contribueixen al risc i la càrrega de la malaltia cerebrovascular. En aquesta tesi doctoral es descriurà l'evidència existent de l'impacte dels determinants mediambientals en l'ictus isquèmic.

1.2. Contaminació atmosfèrica com a determinant de la salut

La contaminació atmosfèrica és considerada una gran amenaça per a la salut pública globalment i és un dels determinants ambientals de salut més importants. S'estima que entre 4 i 9 milions de morts anuals i centenars de milions d'anys perduts per discapacitat són deguts a l'exposició a contaminació atmosfèrica (tant en exteriors com en interiors), amb un impacte especialment important en països de baix i mitjà nivell socioeconòmic (29,30). Actualment, es considera que existeix una forta evidència per a establir una relació causal entre l'exposició al material particulat (PM) (vegeu la secció 1.2.1.1. Contaminants atmosfèrics d'especial interès per l'ictus) i la mortalitat global, però també com a factor de risc de MNC (31,32). De fet, la càrrega de malaltia atribuïda a la contaminació atmosfèrica se situa entre els principals factors de risc de malaltia globalment (30) i l'OMS l'ha destacat com un dels cinc factors de risc principals que cal abordar per tal de reduir les morts per MNC junt amb el tabaquisme, la dieta, l'exercici físic i el consum d'alcohol (20).

El pes tan rellevant de la contaminació atmosfèrica en la salut es pot entendre, en part, pel gran nombre de persones exposades (33). Cal destacar que les estimacions de l'OMS i la GBD sobre l'impacte de la contaminació atmosfèrica en la mortalitat i la discapacitat

estan realitzades només considerant l'impacte del PM (i, en alguns casos, també l'ozó [O₃]), sense considerar altres contaminants atmosfèrics sobre els quals també s'ha trobat un impacte en la salut, però dels quals avui en dia es disposa de menys evidència.

Les diverses agències mediambientals estableixen uns nivells diaris i anuals màxims d'exposició als contaminants atmosfèrics per a cada territori per a la protecció de la salut de les persones. Actualment, els nivells d'exposició anual establerts per la UE (34) són significativament més alts en comparació amb els nous nivells d'exposició anuals establerts recentment per l'OMS (32) i que estan basats en revisions sistemàtiques periòdiques de la bibliografia sobre els efectes de la contaminació atmosfèrica en la salut.

Taula 1. Límits de concentració mitjana anual per a contaminants atmosfèrics establerts per la UE i l'OMS.

Contaminant atmosfèric	Valors UE (2008)	Valors OMS (2005)	Valors OMS (2021)
PM _{2.5}	25 µg/m ³	10 µg/m ³	5 µg/m ³
NO ₂	40 µg/m ³	40 µg/m ³	10 µg/m ³
BC*	-	-	-

Es mostren els nivells establerts per la UE (normativa de l'any 2008) i per l'OMS (normatives de l'any 2005 i l'actualització de les recomanacions per a l'any 2021).

*En l'actualitat el BC no es troba regulat per cap agència mediambiental.

PM_{2.5}: partícules fines, amb diàmetre ≤2,5µm; NO₂: diòxid de nitrogen; BC: Black Carbon; **vegeu la secció 1.2.1.1. Contaminants atmosfèrics d'especial interès per a l'ictus.**

Segons els informes de la qualitat de l'aire del Departament de Medi Ambient de la Generalitat de Catalunya (35), entre els contaminants que des de 2015 incompleixen els objectius de qualitat de l'aire es troben el diòxid de nitrogen (NO_2), l' O_3 i les partícules toràciques del material particulat (PM_{10}), sobretot a les àrees de Barcelona, el Vallès Oriental, el Vallès Occidental i el Baix Llobregat (corresponents a les zones més urbanitzades).

1.2.1. Contaminació atmosfèrica i ictus

1.2.1.1. Contaminants atmosfèrics d'especial interès per a l'ictus

Entre els contaminants atmosfèrics² de major preocupació per a la salut pública es troba el PM, la font principal d'emissió del qual és la combustió de combustibles fòssils de les activitats humanes. Segons el diàmetre aerodinàmic de les partícules, el PM es classifica en partícules toràciques o PM_{10} (integrat per partícules de mida $<10 \mu\text{m}$ i $\geq 2,5 \mu\text{m}$), partícules fines o $\text{PM}_{2,5}$ (amb diàmetre $\leq 2,5 \mu\text{m}$), partícules submicròniques (PM_1) i ultrafines $\text{PM}_{0,1}$ ($<0,1 \mu\text{m}$). Malgrat que els diferents subgrups de PM tendeixen a estar formats per substàncies químiques concretes (36), la composició exacta i la proporció de cadascun dels compostos químics que l'integren es veuen modificades per altres factors importants, com són, principalment, les fonts d'emissió dels contaminants, la zona geogràfica i l'estació de l'any.

² Malgrat que la contaminació de l'aire en interiors també té un efecte perjudicial per a la salut, aquesta tesi doctoral se centra en els efectes de la contaminació atmosfèrica en espais exteriors, per la qual cosa no es considerarà aquest aspecte.

La contaminació atmosfèrica per emissions provinents del trànsit és especialment importat i va augmentant a Europa. En aquest context, és important l'estudi dels efectes en salut de contaminants atmosfèrics considerats bons indicadors de contaminació per trànsit (37,38), com són el carbó negre (BC) i el NO_2 . El BC o sutge és un component de les partícules fines i, en major part, ultrafines (38). Aquest terme tècnic descriu el carbó mesurat per absorció de llum (39). Al nostre entorn, s'estima que el BC suposa el 10% de la massa del $\text{PM}_{2,5}$ (40). El NO_2 és un gas amb un gran efecte oxidant. En la majoria de les situacions ambientals, l'òxid nítric (NO) que és emès per la combustió de combustibles fòssils es transforma en NO_2 a l'atmosfera en entrar en contacte amb altres compostos oxidants, sobretot l' O_3 . Els estudis epidemiològics sovint han utilitzat els nivells de NO_2 com un indicador de contaminació atmosfèrica provinent del trànsit, donat que la variabilitat en els contaminants relacionats amb el trànsit es caracteritza bé pels nivells de NO_2 , i perquè, en ser un contaminant regulat, es mesura de manera rutinària en la majoria dels territoris (al contrari que altres, com el BC, que actualment no es troba regulat per cap agència internacional).

1.2.1.2. Contaminació atmosfèrica i ictus: evidència epidemiològica

L'evidència a favor d'un efecte deleteri de la contaminació atmosfèrica en l'ictus ha augmentat notablement en les últimes dècades gràcies a nombrosos estudis en els quals s'han descrit efectes de la contaminació atmosfèrica en exposicions tant a curt com a llarg termini. L'exposició a curt termini es refereix a la variació horària o diària en els nivells de contaminació atmosfèrica com a desencadenant de

la malaltia. L'exposició a llarg termini es refereix, segons la definició emprada, a l'exposició des de setmanes a anys previs a l'aparició de la malaltia (32,41). Com a resultat d'aquesta evidència, les principals associacions internacionals per a l'estudi de les MCV, com l'American Heart Association (AHA) i la European Society of Cardiology, han reconegut el $\text{PM}_{2,5}$ (el contaminant més estudiat fins ara) com a factor de risc per a l'ictus (42,43). De fet, a la contaminació atmosfèrica s'hi atribueix gairebé un 20% de la càrrega de la malaltia (3).

Impacte en els ingressos hospitalaris i la incidència de l'ictus

La major part de l'evidència fins ara sobre l'exposició a curt termini a contaminants atmosfèrics i l'ictus s'ha obtingut a partir d'estudis en àrees del món diferents a la nostra, particularment a l'Àsia (44). Al 2015, Shah i col·laboradors van publicar una revisió sistemàtica i metanàlisi (45) basant-se en 103 estudis de 28 països per avaluar específicament l'impacte de les exposicions a curt termini a diferents contaminants atmosfèrics (PM i gasos) i els ingressos hospitalaris (57 estudis) i la mortalitat per ictus (46 estudis), en què van avaluar un total de >2 milions de casos. En aquest estudi, es van descriure que per cada increment en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en les concentracions de $\text{PM}_{2,5}$ s'incrementaven un 1,1% els ingressos hospitalaris per ictus (IC 95%: 1,0%-1,2%), mentre que, per cada increment en 10ppb^3 en les concentracions de NO_2 , els ingressos hospitalaris augmentaven un 1,2% (IC 95%: 0,5%-1,8%). Les associacions s'observaven el mateix dia de l'ictus i continuaven presents fins a dos dies abans.

³ ppb = parts per bilíó

Els estudis realitzats a Europa són els que s'han mostrat fins ara resultats menys concloents (46-65). A banda d'una possible diferència en la susceptibilitat a la contaminació segons les característiques de les poblacions o les diferències ètniques (66), s'han de considerar, però, diverses limitacions dels estudis europeus. D'una banda, la majoria dels estudis han utilitzat dades derivades de monitors de contaminació fixos, tot atribuint les mitjanes d'exposició derivades als participants, cosa que pot no traduir de manera acurada les exposicions personals. És conegut que aquesta metodologia, d'altra banda àmpliament emprada en els estudis d'associació a curt termini de l'exposició a contaminació, pot comportar un error de mesura que sol apropar els estimants cap a la nul·litat (45). D'una altra banda, la majoria dels estudis europeus s'han dut a terme amb relativament pocs casos (amb la pèrdua de potència estadística derivada) i en àrees urbanes delimitades, amb la consegüent pèrdua de variabilitat en l'exposició a contaminació i les característiques de la població. A part, els menors nivells de contaminants (en general més alts en països asiàtics) i la menor variació diària en els nivells de contaminació atmosfèrica en països europeus respecte dels asiàtics podrien explicar en part els resultats menys concloents per a Europa (44). Per acabar, cal destacar que a Europa el contaminant més avaluat en relació amb els ingressos hospitalaris pel que fa a les exposicions a curt termini és el PM_{10} i són pocs els estudis que han avaluat els efectes del $\text{PM}_{2,5}$ (49,53,59,62) que és el contaminant per al qual fins ara les metaanàlisis han mostrat resultats més robustos, o altres contaminants. Stafoggia i col·laboradors (59) van voler superar algunes d'aquestes limitacions, tot dissenyant un estudi a

escala nacional, derivant les dades de models d'exposició espaciotemporals *random-forest* dissenyats específicament per a l'estudi amb una resolució d'1 km², amb la qual cosa es pretenia reduir el biaix de classificació. En aquest estudi, en el qual es van incloure >300.000 casos d'ingressos per ictus isquèmic, es va descriure una associació entre l'exposició a curt termini al PM_{2,5}, especialment per al PM_{2,5}, amb un increment dels ingressos del 0,51% per cada increment en 10 µg/m³ en les concentracions del contaminant. A data d'avui són pocs els estudis que han avaluat l'impacte de la contaminació atmosfèrica a curt termini en l'ictus a l'Estat espanyol i en concret a Catalunya (48,50-52). En un estudi realitzat pel grup de recerca en Patologia Neurovascular de l'Hospital del Mar-IMIM (NEUVAS) a dos districtes de la ciutat de Barcelona (Ciutadella i Sant Martí), incloent-hi dades de 2742 casos prospectius d'ictus isquèmic i AIT registrats el 2005 i el 2014, es va voler determinar si l'exposició a curt termini a PM_{2,5} i BC es relacionava amb els ingressos per ictus isquèmic i AIT, però no va ser capaç de trobar globalment cap associació entre l'exposició als dos contaminants en les 72 hores prèvies i l'episodi. Cal destacar, però, que els increments en el rang interquartílic (IQR) per BC van mostrar una associació a un major risc d'ictus isquèmic en tots els intervals temporals analitzats, fet que també s'ha constatat en altres estudis (67).

L'exposició a llarg termini a contaminació atmosfèrica també s'ha descrit associada a un increment de la incidència de l'ictus (68-70). A la revisió sistemàtica i metaanàlisi de Yuan i col·laboradors (68), en què s'inclouen 16 estudis de cohorts (12 sobre la incidència d'ictus) publicats entre 1980 i 2018 (dades de 2,8 milions de persones), es va

descriure un increment de la incidència d'ictus de l'11% per a cada increment de 5 µg/m³ en la concentració de PM_{2,5} (IC 95%: 5%-17%). Tanmateix, es va destacar la gran heterogeneïtat entre estudis (I²=77,1%) i no es va trobar cap associació significativa en estratificar per subtipus d'ictus (isquèmic vs. hemorràgic), si bé aquests resultats són limitats, donat que només 4 dels 12 estudis centrats en la incidència de l'ictus diferencien entre subtipus d'ictus. En un estudi xinès (71) que comprenia tant àrees rurals com urbanes, i en el qual es van incloure aproximadament 120.000 individus seguits entre els anys 1992 i 2008, es va descriure un increment de la incidència del 20% (IC 95%: 1,15-1,25) per a cada increment de 10 µg/m³ en les concentracions del PM_{2,5} específicament per a l'ictus isquèmic. En aquest estudi, les mitjanes de concentració del contaminant (64,9 µg/m³) eren marcadament més elevades de les que se solen trobar en l'àmbit europeu.

Tal com s'ha descrit prèviament en discutir els efectes de l'exposició a curt termini en els ingressos hospitalaris per ictus, la major part de l'evidència actual sobre els efectes de l'exposició a llarg termini en la incidència de la malaltia es basa en estudis realitzats a països d'Àsia o Amèrica del Nord (69), i són relativament pocs els estudis que han avaluat quina n'és l'associació a Europa (72-79). L'estudi més gran realitzat fins ara a Europa (77) va incloure el seguiment de 99.446 participants d'11 cohorts europees (Finlàndia, Suècia, Dinamarca, Alemanya i Itàlia) amb diferents períodes de seguiment (des de 1992-2007 com a inici del seguiment fins a 2006-2010 segons la cohort), i va registrar un total de 3.086 de ictus (isquèmics i hemorràgics). Les mitjanes anuals de concentracions dels contaminants en aquesta cohort eren molt variables: per al PM_{2,5} oscil·laven de

7 µg/m³ en la cohort d'Estocolm a 31 µg/m³ en la cohort de Torí; per al NO₂, de 7 µg/m³ en la cohort d'Estocolm a 41 µg/m³ en la de Roma. En aquest estudi es va descriure, per a cada increment de 5 µg/m³ en les concentracions de PM_{2,5}, un increment del risc d'ictus del 19% (IC 95%: 0,88, 1,62), sobretot per a població >60 anys i per a no fumadors, i no es va trobar cap canvi en l'efecte en considerar en els models les variables socioeconòmiques i el grau d'urbanicitat. Aquest estudi no va ser capaç de demostrar cap tipus d'associació per al NO₂. Els autors d'aquest estudi, a més, van destacar que l'increment de la incidència d'ictus continuava present per als participants exposats a concentracions anuals de PM_{2,5} per sota de les que estableix la legislació actual a la UE (<25 µg/m³) (HR = 1,33; IC 95%: 1,01-1,77). Algunes limitacions d'aquest estudi, extensibles a altres estudis europeus són, d'una banda, la inclusió de cohorts en les quals l'inici del seguiment va començar fa més d'una dècada, cosa que fa que siguin poc comparables amb l'actualitat, sobretot en característiques de la població i nivells d'exposició. Considerant les tendències en els últims anys tant pel que fa a la incidència de l'ictus com dels nivells de contaminants atmosfèrics (10,34), calen estudis amb dades més recents que reflecteixin quina és l'associació actual. A part, es tracta de cohorts seleccionades (no poblacionals), amb la qual cosa pot existir un biaix de selecció. D'altra banda, no es consideren les anàlisis diferencials segons el subtipus d'ictus (72,73,75,77-79), fet que pot ser limitant a l'hora d'interpretar els resultats, donat que a dia d'avui l'evidència d'una relació entre l'exposició a contaminants atmosfèrics i l'ictus hemorràgic des del punt de vista tant epidemiològic com de plausibilitat biològica és més escassa i presenta resultats menys concloents en

comparació amb l'evidència disponible per a l'ictus isquèmic (44,45,66,80,81). Per acabar, l'evidència epidemiològica actual respecte de l'associació a l'exposició a llarg termini a altres contaminants, específicament per al NO₂ (75-77,79,82-87) i el BC (73,79,88), en la incidència de l'ictus és encara escassa. Si bé els resultats fins ara no sempre han estat capaços de demostrar l'associació d'aquests contaminants amb el risc d'ictus (77,82,85,86) o aquesta associació ha estat de menor magnitud (75,76), en algun estudi s'ha suggerit que l'impacte del NO₂ en l'ictus podria ser inclús de major magnitud que per al PM_{2,5} (87).

Impacte en la mortalitat per ictus

En la revisió sistemàtica i metaanàlisi de Shah et al. (45) esmentada, en considerar 46 estudis respecte de les exposicions a curt termini a contaminació atmosfèrica, es va descriure que per cada increment de 10 µg/m³ en les concentracions de PM_{2,5} s'incrementava un 1,6% la mortalitat per ictus (IC 95%: 0,7%-2,3%), i per cada increment de 10 ppb en les concentracions de NO₂ la mortalitat augmentava un 1,2% (IC 95%: 1,011-1,012).

L'associació entre contaminació atmosfèrica i mortalitat per ictus també s'ha descrit per a exposicions a llarg termini (68,77,78,86,89,90). En una revisió sistemàtica recent (89) es van metaanalitzar dades de 17 cohorts (publicades en 27 estudis diferents de diferents regions nord-americanes, asiàtiques i europees) dissenyades per avaluar l'impacte de l'exposició a PM_{2,5} en la mortalitat cerebrovascular. En 9 d'aquestes cohorts es va descriure una associació entre l'exposició a PM_{2,5} i la mortalitat cerebrovascular. Es va concloure que per cada increment de 10 µg/m³ en les concentracions a llarg

termini de PM_{2,5}, el risc de mort en pacients amb ictus augmentava un 24% (RR 1,24; IC 95%: 1,13-1,36), si bé els autors destaquen una heterogeneïtat important entre estudis. Aquesta associació és congruent amb el que han descrit metaanàlisis prèvies (68). En aquesta metaanàlisi s'inclouen les dades de dos estudis europeus rellevants pel que fa al nombre de participants avaluats, en els quals s'ha descrit una associació entre l'exposició a llarg termini a contaminació atmosfèrica i la mortalitat per ictus (77,91). En el *Rome longitudinal study*, en el qual es van incloure el seguiment de >1 milió d'adults a Roma entre els anys 2001 i 2010, es va descriure un excés de mortalitat del 8% per cada increment de 10 µg/m³ en les concentracions de PM_{2,5} (mitjana PM_{2,5} en l'estudi = 23 µg/m³) (91). En un estudi multicohort europeu en el qual es van incloure dades de >300.000 participants de 22 cohorts de 13 països del nord i del sud d'Europa, i en el qual es va fer un seguiment durant un període variable que abasta des de l'any 1985 fins a 2000, també es va descriure un excés de mortalitat del 21% per cada increment de 5 µg/m³ en PM_{2,5} (mitjanes de concentració que varien entre 6,6 µg/m³ i 31 µg/m³ entre cohorts), amb una magnitud de l'efecte menor (77). En cap d'aquests dos estudis no es va descriure l'associació entre l'exposició a NO₂ i la mortalitat per ictus que sí que ha estat descrita per altres autors (76,87,92) fora d'Europa. A la cohort de l'American Cancer Society (87), per exemple, que va incloure el seguiment de 70.000 adults residents a Califòrnia entre els anys 1985 i 2000, es va descriure un increment del 7,8% en la mortalitat (IC 95%: 1,6%-14,5%) per cada augment de l'IQR (4,1167 ppb) en l'exposició a NO₂, mentre que per al PM_{2,5} la magnitud de l'efecte va ser menor. Cal destacar que les concentracions en aquest estudi van ser significativament inferiors que les que

solen presentar els estudis asiàtics i, fins i tot, els europeus (mitjanes anuals de 14 µg/m³ per al PM_{2,5} i de 12 µg/m³ per al NO₂). Per acabar, donat que el BC no es mesura de manera rutinària, existeix una manca d'estudis en relació amb el seu impacte en la mortalitat en l'ictus. No obstant això, diversos estudis apunten a una associació entre l'exposició a BC i la mortalitat global i per causa cardiovascular (93-96). De fet, un estudi de sèries temporals en el qual es van incloure dades de mortalitat cardiovascular durant dos anys (2009-2010) a Barcelona i Atenes va descriure un increment de la mortalitat cardiovascular del 2% en l'exposició a BC a Barcelona (IQR=1,4 µg/m³) i va descriure una major toxicitat per microgram respecte del PM_{2,5} genèric.

Impacte en la gravetat i la discapacitat de l'ictus

Tot i que l'ictus és una de les principals causes de discapacitat arreu del món, són molt pocs els estudis que han avaluat l'existència d'una relació entre l'exposició a contaminació atmosfèrica i la discapacitat associada a la malaltia. Aquests estudis han examinat la relació de manera indirecta, és a dir, mitjançant l'avaluació de l'impacte de la contaminació en la gravetat inicial de la malaltia, definida per escales clíniques, donat que la gravetat inicial de la malaltia és un important predictor del nivell de discapacitat en els pacients que pateixen un ictus (33,34).

La principal escala clínica emprada en la pràctica clínica per definir la gravetat de l'ictus és l'escala de la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Amb l'escala NIHSS es pot establir una puntuació entre 0 i 42 punts en valorar un total de 15 ítems a l'exploració física neurològica (**vegeu l'Annex A: Escala de**

gravetat de l'ictus de la National Institute of Health Stroke Scale). En aquesta línia, Wing i col·laboradors (97) han descrit una major gravetat de l'ictus (definida per la puntuació a l'escala NIHSS en el moment de l'ingrés hospitalari) en relació amb l'exposició a PM_{2,5} a curt termini, si bé només en barris de baix nivell socioeconòmic (OR 1,24; CI 95%: 1,00-1,55). Aquesta associació, però, no ha pogut ser demostrada als altres dos estudis existents, en els quals també s'ha avaluat aquest potencial impacte dels contaminants atmosfèrics i la gravetat inicial de la malaltia (47,98).

Segons el nostre coneixement, no s'ha dut a terme cap altre estudi per avaluar l'associació entre la contaminació atmosfèrica i la gravetat o discapacitat de la malaltia, i cap no ho ha fet avaluant específicament l'impacte de les exposicions a contaminants a llarg termini.

Subpoblacions susceptibles als efectes de la contaminació atmosfèrica

Per tal de dirigir les estratègies per reduir el risc atribuïble a l'ictus en relació amb l'exposició a contaminació atmosfèrica, és important conèixer si existeix una població especialment susceptible als efectes de la contaminació atmosfèrica. S'ha suggerit que l'edat avançada (77,99,100), el tabaquisme (77,99,100), el nivell socioeconòmic (100,101), la realització d'activitat física (102,103) o la presència de FRV previs com la diabetis, l'obesitat o els antecedents de cardiopatia isquèmica o ictus (104-106), podien afavorir el risc d'ictus relacionat amb l'exposició a contaminació atmosfèrica. Els resultats fins ara, però, no permeten establir un subgrup de la població especialment susceptible a l'exposició a contaminació atmosfèrica, donats l'heterogeneïtat i els resultats contradictoris descrits fins

ara (77,103,104,107-112). Part d'aquesta heterogeneïtat en els estudis pot estar relacionada amb diferències entre les poblacions estudiades, les fonts de contaminació i els constituents, la qualitat de les dades o les taxes relatives dels subtipus i causes d'ictus en cada població.

1.2.1.3. Contaminació atmosfèrica i ictus: plausibilitat biològica

Hi ha diversos mecanismes proposats pels quals els contaminants de l'aire poden desencadenar esdeveniments cerebrovasculars i cardiovasculars (14-16). Quan els contaminants atmosfèrics són inhalats, es difonen i dipositen al llarg del tracte respiratori, on entren en contacte amb receptors pulmonars, baroreceptors i receptors químics, tot activant el reflex autònom pulmonar i produint la desregulació del sistema nerviós autònom i activant l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal. Al tracte respiratori, les partícules més grans són absorbides pels macròfags, la qual cosa desencadena una reacció inflammatòria pulmonar deguda a l'alliberació de mediadors prooxidants i proinflamatoris i ocasionant una situació d'estrès oxidatiu, en la qual també col·labora l'alliberació de citocines proinflamatòries que es produeix de manera quasi immediata després de la inhalació de contaminants. D'altra banda, les partícules més petites (PM_{2,5} i PM_{0,1}) i els contaminants gasosos tenen la capacitat de depositar-se als alvèols pulmonars i difondre's directament a la circulació sistèmica, tot reaccionant amb l'òxid nítric i donant lloc a espècies reactives d'oxigen, cosa que condueix a la disfunció endotelial i a un estat d'inflamació vascular i sistèmica. L'activació del reflex autònom pulmonar, de les cascades d'estrès oxidatiu i inflamació sistèmica desencadena

l'activació de diferents vies fisiològiques, que es tradueixen, entre d'altres, en: 1) un augment de la vasoconstricció sanguínia, la qual cosa produeix canvis en la pressió sanguínia i en la freqüència i ritme cardíac; 2) l'aparició de resistència a la insulina i dislipèmia; 3) la promoció de l'agregació plaquetària i trombogènesi; 4) la inflamació vascular, que contribueix a la formació i a la generació d'instabilitat a les plaques d'ateroma (113).

S'ha de destacar que la investigació toxicològica sobre els efectes biològics de l'exposició a gasos contaminants, especialment sobre els òxids de nitrogen, és més limitada que la de les partícules, encara que semblen compartir els mateixos mecanismes patològics (114). S'ha descrit que alguns gasos com el NO₂ poden, a part, reaccionar directament amb els components dels fluids presents a la superfície de les vies respiratòries, tot generant-se productes derivats de l'oxidació de proteïnes i lípids, que serien altament reactius, cosa que podria malmetre les cèl·lules epitelials, tot contribuint també a aquesta resposta inflamatòria (114).

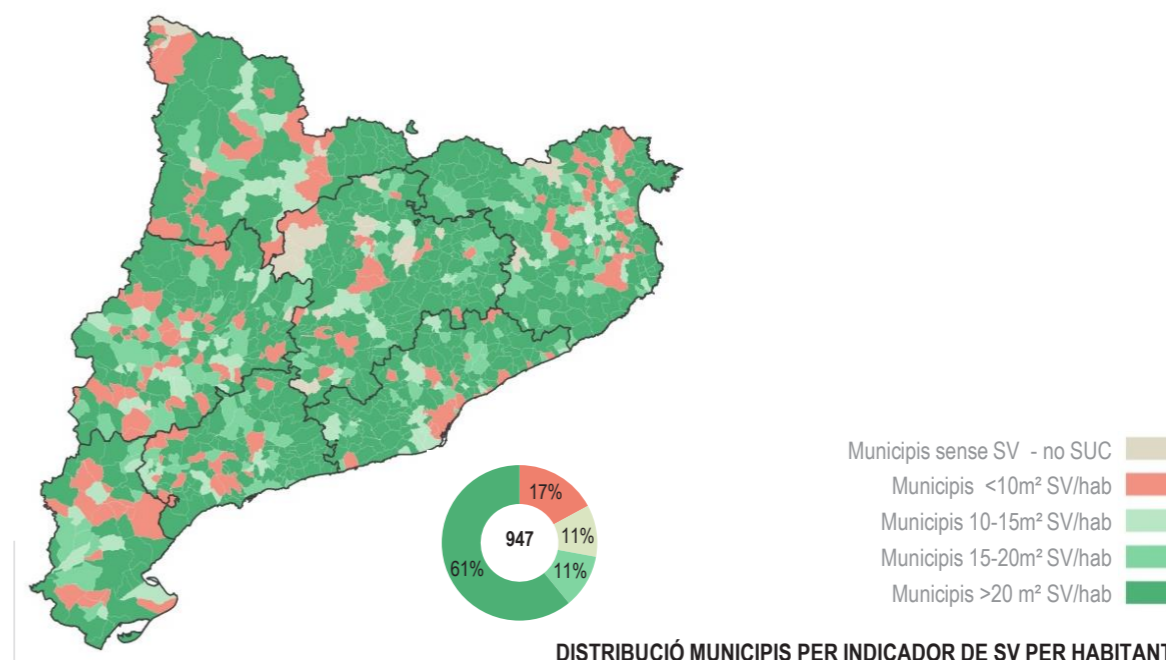
També s'ha descrit que l'exposició crònica a PM i contaminants gasosos podria tenir efectes directes i indirectes en el sistema nerviós central (SNC) (114,115): indirectament, a través dels arcs reflexos respiratoris autònoms esmentats anteriorment i per la mateixa inflamació sistèmica; directament, mitjançant la difusió o absorció de nanopartícules i contaminants gasosos a través de la barrera hematoencefàlica, que indueix localment neuroinflamació i dany neuronal (115). Per acabar, cal destacar que alguns estudis experimentals també han descrit canvis en l'expressivitat genètica en relació amb l'exposició a contaminants atmosfèrics, com una sobrerregulació de gens que codifiquen

per a reguladors de la síntesi de lípids i gens inflamatoris (116,117).

1.3. Els espais verds com a determinant de la salut

Es coneix com a espai verd qualsevol espai cobert completament o parcialment amb herba, arbres o qualsevol tipus de vegetació (118). Amb l'extensió de les ciutats, la natura sol quedar relegada als afores de les grans ciutats o en àrees confinades dins de les ciutats (espais verds urbans), com parcs, jardins comunitaris, cementiris i en la vegetació dels carrers, amb la qual cosa un nombre considerable de persones que viuen en entorns urbans no tenen accés a la natura de manera habitual (118).

L'OMS estableix que les ciutats han de disposar, com a mínim, d'entre 10 i 15 m² de superfície verda (SV) (zones verdes i espais lliures al sòl urbà) per habitant (si bé s'aconsella que aquesta relació pugui arribar a valors entre 15 i 20 m²), i recomana que els individus tinguin accés a un espai verd de mínim 0,5 hectàrees a menys de 300 m de la seva residència. A Catalunya (119), al 61% dels municipis se supera el valor de 20m² de SV/habitant i en el 17% existeix dèficit de SV. S'observa un gradient negatiu en els municipis segons el nombre d'habitants i grau d'urbanicitat, de manera que els municipis amb <1.000 habitants presenten mitjanes de SV per habitant majors que els municipis amb més habitants (>1000 o 50000 habitants). Dels 23 municipis de tot Catalunya que tenen més de 50.000 habitants, 11 municipis tenen SV per habitants que no superen els 10m²/habitant (Santa Coloma de Gramenet, l'Hospitalet de Llobregat, Reus, Mollet del Vallès, Figueres, Mataró, Barcelona, Esplugues de Llobregat, Vilanova i la Geltrú, Sabadell, Badalona) i 9 municipis si compleixen les



Il·lustració 1. Distribució per municipis de Catalunya de l'indicador superfície verda (SV) per habitants (119) L'indicador mesura l'extensió de les zones verdes i espais lliures i la relació amb el nombre d'habitants. Aquesta relació s'obté a través de la proporció dels metres quadrats de zones verdes per habitant en el sòl urbà.

recomanacions de SV/habitant de la OMS (Tarragona, Granollers, Lleida, Rubí i Vic amb 15-20m² SV/habitant i Gavà, Cerdanyola del Vallès, Girona i Sant Cugat del Vallès amb >20m² SV/habitant).

El binomi ciutat-natura pot tenir potencials efectes beneficiosos, entre els quals podem destacar els efectes beneficiosos en la salut i el benestar. L'evidència científica sobre l'impacte dels espais verds i la salut ha crescut en els últims anys i s'han descrit efectes sobre una àmplia gamma de malalties que afecten tots els grups d'edat (120,121): des de trastorns de l'embaràs, perinatals i del neurodesenvolupament en infants fins a l'aparició de malalties no comunicables i trastorns mentals com l'estrès i l'ansietat. També s'ha descrit com a factor de risc de mortalitat

global (122-125) i especialment per MCV (78,123,126). Un estudi europeu recent basat en dades derivades de 978 ciutats conclou que si es complissin les recomanacions de l'OMS sobre l'accés a espais es reduirien un 2,3% les morts per causa natural i es recuperarien 245 anys de vida perduda per cada 100.000 habitants/any (122).

Pel que fa a les diferents mesures i/o indicadors d'exposició a espais verds utilitzades en els estudis epidemiològics (118), cal destacar que la mesura dels espais verds circumdants (*surrounding green space*) en un punt en concret (residència, escola, lloc de treball) és la mesura més generalitzada per als estudis d'impacte en salut. Aquesta mesura captura de manera general i aproximada la verdor a l'entorn de l'individu. Hi ha dos mètodes pels quals es pot derivar aquesta mesura. Un d'ells és mitjançant l'ús de dades de satèl·lit basades en les característiques reflectants de la vegetació, a partir de la qual es pot identificar el nivell de verdor i transformar la informació en diferents

índexs, un dels quals és el *Normalized Difference Vegetation Index* (NDVI). L'NDVI és un índex àmpliament utilitzat en estudis de salut. Els seus valors oscil·len entre -1 i 1, de manera que els nombres positius més alts indiquen una major verdor i els valors baixos (<0,1) indiquen masses d'aigua, zones àrides de roca i sorra o zones urbanitzades i superfícies impermeables. Una altra manera de mesurar els espais verds circumdants és mitjançant l'ús de mapes sobre l'ús del sòl que incloguin dades sobre diferents tipus d'espais verds. Altres tipus de mesura de l'exposició a espais verds són: 1) la proximitat a espais verds, mesura que s'utilitza per caracteritzar l'accés a espais verds; 2) l'exposició visual a espais verds; 3) les mesures sobre el tipus o freqüència d'ús dels espais verds; 4) les mesures sobre les característiques i la qualitat dels espais verds.

1.3.1. Espai verds i ictus: evidència epidemiològica

Actualment, disposem de pocs estudis que hagin avaluat l'impacte de l'exposició a espais verds en la incidència i la càrrega de l'ictus (78,127-130), i l'heterogeneïtat d'aquests estudis pel que fa al disseny, la població d'estudi, la mesura de l'exposició a verdor i les covariables avaluades limita la generalització dels resultats (123).

Impacte en els ingressos hospitalaris i la incidència de l'ictus

Gran part de l'evidència existent sobre l'associació entre l'exposició a espais verds i el risc d'ictus prové d'estudis en els quals s'ha avaluat l'impacte de l'exposició a espais verds en els ingressos hospitalaris (121,131-133) i la incidència de les MCV (129,134-136) en general, incloent-hi l'ictus.

Tamosiunas i col·laboradors (134) van avaluar l'associació entre l'exposició a espais verds (mesurada com la distància des de la residència al parc més proper, i l'ús dels parcs referit pels participants) i el diagnòstic d'una MCV (inclòs l'ictus) mitjançant l'ús de dades administratives, en una cohort amb seguiment durant dos anys (2006-2008) de 5.112 residents (de 45 a 72 anys) a la ciutat de Kaunas (Lituània). Després de controlar les variables demogràfiques, el grau d'educació i els hàbits de vida (tabaquisme i activitat física), els autors van descriure un augment del risc de patir MCV (fatal i no fatal) en els participants que vivien més allunyats dels parcs (especialment per als homes), i també un augment del risc de patir MCV no fatal en aquells participants que van referir no acudir als parcs i que en vivien allunyats en comparació amb els que sí que referien utilitzar-los i vivien a prop d'un parc. Una de les limitacions més importants d'aquest estudi és la falta de control per variables socioeconòmiques. De manera similar, en un estudi transversal dut a terme a la ciutat de Perth (Austràlia), en el qual es va incloure una mostra d'11.404 adults que havien participat en una enquesta nacional, i en què els autors van avaluar el grau de verdor amb l'indicador NDVI a distància de 1.600 m al voltant de la residència (mediana a l'àrea d'estudi = 0,081), els autors van descriure que els participants exposats a un major grau de verdor (3r tercil vs. 1r tercil) presentaven un 37% menys de risc d'ingrés per cardiopatia isquèmica o malaltia cerebrovascular. Els mateixos autors destaquen que els resultats podrien haver estat influïts per un biaix de selecció, donat que els mateixos participants exposats a més verdor podrien haver estat més disposats a participar a l'estudi. Cap d'aquests dos estudis no va reportar els resultats

estratificats per al risc d'ictus.

De manera més recent, s'han publicat tres estudis de cohorts prospectius (78,128,129), dos dels quals mostren un efecte protector dels espais verds en el risc d'ictus (isquèmic i hemorràgic). En el *Rome Longitudinal Study* (vegeu la secció 1.2.1.2. Contaminació atmosfèrica i ictus: evidència epidemiològica) (78), els autors van utilitzar l'NDVI circumdant a la residència dels participants (300 m) com a variable contínua com a mesura d'exposició a espais verds (mitjana = 0,35), tot descrivint una reducció de la incidència d'ictus del 2,7% (IC 95%: 0,960-0,993). De la mateixa manera, en una cohort canadenca (128) en la qual es van incloure gairebé 4,3 milions de participants residents a Ontario d'entre 35 i 85 anys, es va descriure una reducció de la incidència d'ictus en el seguiment a 13 anys (2001-2013). En aquest cas, la reducció va ser del 4% per cada increment en 0,12 del grau d'exposició a espais verds, mesurat amb l'indicador NDVI a 250 m de la residència dels participants (mitjana = 0,41). Per acabar, un estudi prospectiu israelià (129) no va poder descriure aquesta associació. Tots tres estudis presentaven importants fortaleces, com l'ajust dels models per variables individuals i socioeconòmiques tant individuals com per àrea. No obstant això, també presenten limitacions i condicions que no permeten la comparació directa dels resultats, com: 1) la selecció de la cohort per característiques de la població com l'edat (en la cohort romana, s'inclouen només adults >30 anys, i en la canadenca, d'entre 35 i 85 anys), per característiques clíniques (la cohort israeliana només va incloure participants amb diagnòstic previ de FRV tradicionals) i demogràfiques (>20% dels participants de la cohort israeliana eren participants beduïns i >40% d'aquesta

població són nòmades), fet que ha pogut excloure població especialment sensible a l'exposició a espais verds o limitar la caracterització de l'exposició a llarg termini a determinants ambientals; 2) la manca d'informació sobre estils de vida com el tabaquisme, que podrien modificar aquesta associació; 3) o les diferents assumpcions dels efectes de la contaminació atmosfèrica (PM_{2,5} i NO₂), el soroll i els FRV tradicionals en les anàlisis de risc, considerades com a variables de confusió en la cohort canadenca i com a variables intermèdies en la romana. No obstant això, a les anàlisis de mediació de l'estudi romà no es va trobar cap evidència de l'efecte de mediació de la contaminació atmosfèrica i el soroll en el risc d'ictus en relació amb l'exposició a espais verds.

Impacte en la mortalitat i gravetat o discapacitat de l'ictus

L'exposició a espais verds al voltant de la residència dels individus s'ha associat a un menor risc de mortalitat per MCV (78,123,126). En la revisió sistemàtica i metaanàlisi de Gascón i col·laboradors en què es van avaluar 12 estudis (4 d'ells duts a terme al Regne Unit, i la resta a altres països d'Europa [1], Amèrica del Nord [6] i Oceania [1]), en relació amb els efectes de l'exposició a espais verds i mortalitat, els autors van descriure una reducció del risc de mortalitat per MCV en àrees amb una major exposició a verdor. De manera específica per a l'ictus, un estudi dut a terme a Boston (Estats Units) (130) amb dades d'una cohort hospitalària de pacients ingressats per ictus isquèmic entre els anys 1999 i 2008 (n=1645), va descriure una major taxa de supervivència després de patir un ictus, relacionada amb l'exposició a espais verds (mesurada com l'NDVI a 250 m de la residència dels pacients)

durant el seguiment (2012). En concret, els autors van descriure que els pacients amb una major exposició a verdor (4t quartil d'exposició vs. 1r quartil; mediana NDVI= 0,65, IQR = 0,22) es relacionaven amb una reducció del 25% (IC 95%: -37%, -3%) del risc de mortalitat (per qualsevol causa) després de patir un ictus. En aquest estudi, malgrat disposar de dades acurades respecte de les variables demogràfiques i clíniques dels pacients, els autors no van disposar de dades sobre la gravetat de l'ictus. Segons el nostre coneixement, fins a la data no existeix cap estudi que hagi avaluat de manera específica l'impacte de l'exposició a espais verds en la gravetat o la discapacitat de l'ictus.

Subpoblacions susceptibles als efectes dels espais verds

Alguns autors han suggerit que els efectes en la salut de l'exposició a espais verds podrien estar modificades per variables com l'edat (78,132,137) (amb un major efecte beneficiós en joves) i el nivell socioeconòmic, de manera que s'han observat efectes més beneficiosos en individus amb un major nivell socioeconòmic (78) (cosa que probablement està relacionada amb les característiques dels espais verds a les àrees més benestants), però també un efecte beneficiós dels espais verds en la salut dels individus amb major privació econòmica en funció del nivell de verdor a la qual es troben exposats (138,139).

1.3.2. Espais verd i ictus: plausibilitat biològica

Diversos autors han intentat conceptualitzar els mecanismes subjacents als efectes en la salut de l'exposició a espais verds (120,140,141); no obstant això, encara no s'han caracteritzat del tot i es desconeix quines

vies poden tenir una major influència. Nieuwenhuijsen i col·laboradors (120) han descrit aquests mecanismes des d'una perspectiva més fisiològica. Els autors suggereixen sis vies principals mitjançant les quals els espais verds podrien potencialment influir en salut: reduint l'estrès, millorant l'estat mental, potenciant la realització d'activitat física, potenciant els contactes i la cohesió social, mitigant els efectes d'altres determinants ambientals de salut (contaminació atmosfèrica, soroll, altes temperatures) i enriquint el microbioma a l'entorn al qual s'exposen els individus. Algunes d'aquestes característiques (especialment la realització d'activitat física) són factors ben reconeguts com a "protectors" per a l'ictus (18,19).

Pel que respecta específicament a les MCV, viure a prop d'espais verds s'ha relacionat amb mecanismes dels quals es coneix la relació amb l'ictus, com una immunoregulació i millor regulació de les respostes inflammatòries (142), amb menors nivells d'activació simpàtica i d'estrès oxidatiu i un millor perfil angiogènic, que els que viuen en àrees menys verdes, independentment d'altres variables individuals i socioeconòmiques (143). Es desconeix quines són les vies principals que promourien aquests efectes biològics, si bé és probable que tots aquests mecanismes estiguin en cert grau implicats i que actuïn de manera interdependent (141), cosa que fa difícil aïllar un sol efecte (per exemple, els beneficis en la salut mental de la realització d'activitat física en un ambient natural amb baixos nivells de contaminació atmosfèrica).

D'altra banda, també es desconeixen els tipus d'exposició (interacció directa o indirecta), tipus d'espai verd (parcs, espais naturals, arbres urbans) i/o característiques

(mida, accessibilitat, biodiversitat, equipaments, entre altres) dels espais verds que confereixen aquest efecte beneficiós en la salut i/o les característiques socioeconòmiques, ambientals i personals que poden modificar o influir en aquesta associació. Són necessaris, per tant, més estudis per entendre els mecanismes subjacents als efectes en la salut en relació amb els espais verds.

1.4. El soroll com a determinant de la salut

El soroll ambiental es defineix com sons no desitjats derivats d'activitats humanes, com el trànsit rodat (per carretera⁴), ferrocarril i aeri, les indústries, la construcció i l'obra pública i els sons generats als barris o als nuclis de població per activitats d'oci (144). No es considera soroll ambiental l'exposició a soroll en l'àmbit laboral.

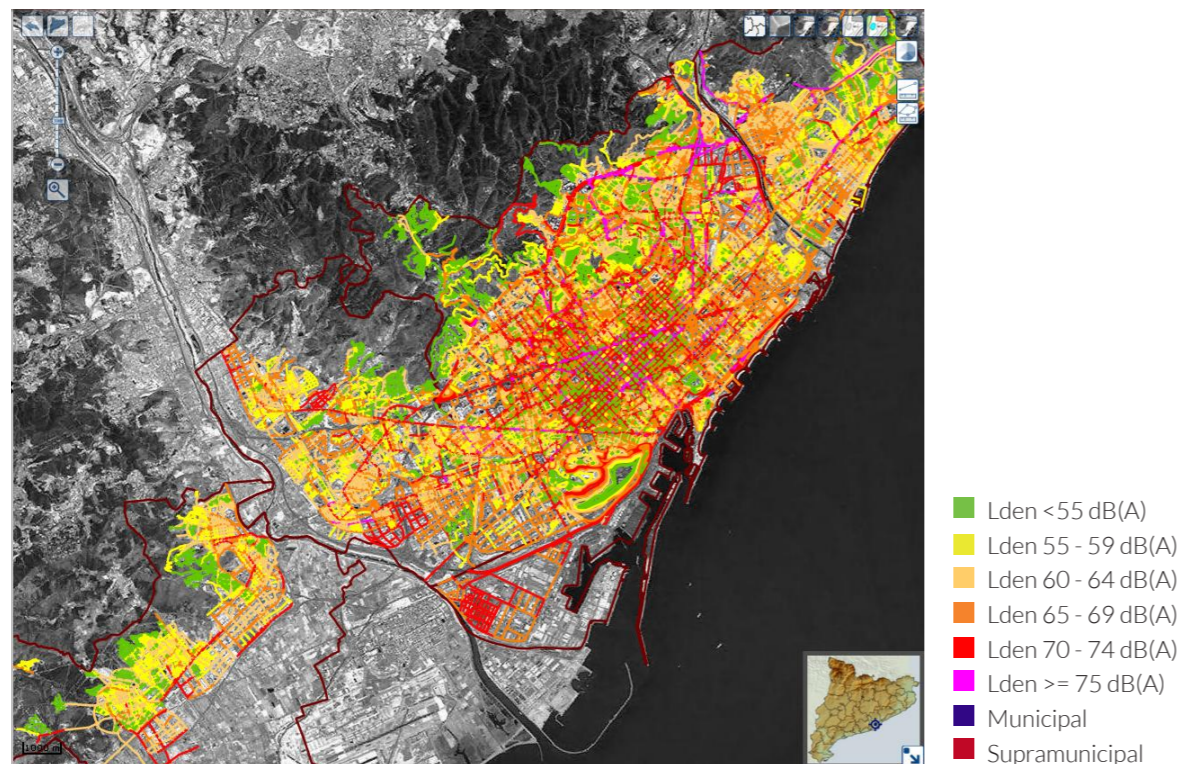
La Normativa Europea de Soroll Ambiental (145) (END, sigles en anglès d'*Environmental Noise Directive*, Directiva 2002/49/EC) és el marc legal per al control dels nivells de soroll ambiental a Europa. En virtut de l'END els països de la UE han de: 1) produir mapes estratègics de soroll cada 5 anys per a totes les grans carreteres (amb >3 milions de vehicles de passatgers per any), vies ferroviàries (amb >30.000 trens circulants anuals), aeroports (amb >50.000 desplaçaments per any), i per aglomeracions urbanes (amb >100.000 residents); 2) calcular el nombre de persones exposades a cada font emissora de soroll dins i fora de les àrees urbanes; 3) desenvolupar plans d'acció per prevenir i reduir l'exposició a

⁴ En aquesta tesi quan ens referim a soroll del trànsit ens referim a les emissions per trànsit rodat (per carretera) al ser el que més pes té en les zones urbanes.

soroll ambiental.

Per a mesurar l'impacte del soroll ambiental en la salut, es poden utilitzar diferents indicadors, com la població exposada a nivells de soroll perjudicials per a la salut, el nombre de persones afectades per un efecte específic del soroll en la salut o el càlcul de la càrrega d'una malaltia per l'exposició a soroll ambiental (146). L'ús de les dades generades pels mapes estratègics de soroll constitueix a dia d'avui la millor font a partir de la qual obtenir les dades per a l'estudi de l'impacte del soroll en la salut (147), però l'ús d'aquests mapes té certes limitacions (146): d'una banda, les dades no cobreixen la totalitat del territori europeu (tampoc la totalitat d'àrees urbanes) ni totes les fonts emissores, i poden no incloure les poblacions exposades a nivells de soroll per sota dels llindars de seguretat establerts per la UE, que són els que s'han de reportar. A part, no hi ha un protocol definit per als països per a confeccionar mapes estratègics de soroll, per la qual cosa les dades derivades poden no ser homogènies entre països i ciutats donada la potencial diferència en la metodologia emprada per confeccionar-los (amb diferents assumpcions en els models predictius emprats per a l'estimació dels nivells de soroll), el format de les dades, les categories de soroll avaluades, la cobertura espacial i la projecció geogràfica dels mapes.

Basant-se en dades d'impacte en salut, la normativa actual de l'OMS estableix diferents límits d'exposició durant les 24 h del dia (mesurada amb l'indicador Lden, amb el qual s'expressa l'exposició durant el dia, amb penalitzacions pel soroll durant el vespre i la nit) i durant la nit (mesurada amb l'indicador Lnit, que expressa l'exposició entre les 23 h i les 7 h) segons les diferents fonts de soroll



▲ ambiental. Per al soroll del trànsit (el que és predominant en àrees urbanes), la **Il·lustració 2. Imatge del visor corporatiu dels Mapes Estratègics de Soroll per a Catalunya (149)** per l'aglomeració formada pels municipis de Barcelona i Sant Adrià del Besòs (BCN1) (centre de la imatge). També recull parcialment les aglomeracions formades per Badalona i Santa Coloma de Gramenet (BCN II, al marge superior-dret de la imatge) i l'Hospitalet de Llobregat, Esplugues de Llobregat, Cornellà de Llobregat, Sant Feliu de Llobregat, Sant Joan Despí i Sant Just Desvern (BLL I; al marge inferior- esquerre de la imatge).

normativa actual recomana no excedir 53 dB de Lden i 45 dB de Lnit (148). Tenint en compte aquestes dades, es calcula que el 20% dels europeus estan exposats a alts nivells de soroll del trànsit, que es consideren perjudicials per a la salut (145). A més, quan es consideren totes les fonts de trànsit, es calcula que més de la meitat dels ciutadans de la UE viuen en zones on no es garanteix el confort acústic dels residents.

Les dades per a Catalunya no són

millors: s'estima que, dels 3 milions aproximadament d'habitants que viuen a les 7 aglomeracions supramunicipals (20 municipis de l'àrea metropolitana de Barcelona i el Gironès) incloses als mapes estratègics de soroll per al territori català, el 86% estan exposats a nivells de soroll >55 dB de Lden, i el 68% estan exposats a nivells de Lnit >50 dB.

Les limitacions respecte de l'ús dels mapes estratègics de soroll abans esmentades (que dificulten, a més, la generalització de resultats) i la complexitat a l'hora de dur a terme estudis d'impacte en la salut de l'exposició a soroll fan que l'evidència fins ara sobre els impacte en la salut del soroll ambiental (inclòs l'ictus) sigui escassa i, en moltes ocasions, de moderada o baixa qualitat (144). Tot i aquestes consideracions, l'evidència fins ara es considera suficient per establir l'efecte deleteri del soroll en la salut (144).

Al 2011, l'OMS va publicar un primer

informe sobre la càrrega de malaltia atribuïble a l'exposició a soroll ambiental, en què descrivia un impacte en la mortalitat global que només estaria superat en magnitud per la contaminació atmosfèrica (150). En aquest informe, al soroll del trànsit s'atribuïa una càrrega de malaltia d'aproximadament 1 milió d'anys de vida perduts per malaltia, discapacitat o mort prematura anuals a Europa. Un estudi d'impacte en salut publicat més recentment amb dades de la ciutat de Madrid (151) va descriure una reducció de gairebé 200 i 300 morts anuals degudes a causa cardiovascular i respiratòria, respectivament, per a cada reducció d'1 dB en els nivells de soroll diürns, xifres comparables a la taxa de reducció de mortalitat per a una reducció equivalent en concentracions de PM_{2.5} presents a l'atmosfera. Mes enllà de la mortalitat, el soroll ambiental ha estat relacionat amb nombrosos problemes de salut (no audius), com trastorns del son, malalties cardiovasculars i metabòliques, trastorns perinatals, trastorns emocionals i empitjorament de l'estat de salut en general. L'evidència més robusta fins a la data és la relació entre l'exposició a soroll ambiental, principalment a soroll del trànsit, i l'MCV, especialment amb la incidència de cardiopatia isquèmica (144).

1.4.1. Soroll i ictus: evidència epidemiològica

Els estudis disponibles d'impacte en la salut cardiovascular del soroll s'han centrat sobretot a avaluar els efectes sobre la cardiopatia isquèmica i la hipertensió arterial (152-154), si bé també s'han descrit efectes deleteris en altres FRV, com la diabetis mellitus (155-157) i l'obesitat (158,159), i amb altres marcadors de patologia vascular com el grau de calcificació d'aorta toràctica o la

rigidesa arterial (160,161). No obstant això, encara són relativament pocs els estudis que s'han centrat a avaluar l'impacte en l'ictus pel que fa a les exposicions tant a curt com a llarg termini. Les guies de l'OMS sobre soroll ambiental (2018) (148) van catalogar de baixa a moderada l'evidència de la relació entre l'exposició a soroll per trànsit i la incidència i la mortalitat per la malaltia (144). Aquest consens es va prendre a partir del resultat de cinc estudis prospectius publicats abans de l'any 2015: un estudi de cohort sobre l'impacte del soroll del trànsit en la incidència de l'ictus en el qual sí que es descrivia un efecte deleteri en el risc d'ictus (162), i quatre estudis sobre mortalitat cerebrovascular en els quals no es va poder descriure cap associació (84,162-164).

Impacte en els ingressos hospitalaris i la incidència de l'ictus

Els estudis publicats només han tractat el soroll com a exposició a llarg termini. En els últims anys (i posterior a l'avaluació de l'evidència per l'OMS abans esmentada) s'han publicat tres estudis poblacionals extensos duts a terme a Europa (Londres, Frankfurt i Dinamarca/Suècia) (165-168), que han mostrat un increment de la incidència d'ictus en relació amb l'exposició al soroll del trànsit. En l'estudi publicat per Sorensen i col·laboradors (167) a Dinamarca, seguint una cohort poblacional de gairebé 4 milions d'adults (>35 anys) durant 17 anys (2000-2017), es descriu un increment del risc d'ictus degut a l'exposició a soroll del trànsit (Lden) i es troben IRR per ictus isquèmic i hemorràgic comparables (HR per ictus hemorràgic = 1,02; IC 95%: 1,00-1,03). Els autors, no obstant això, expliquen que en combinar els ictus isquèmics i els ictus "no especificats", i assumint que

la majoria d'aquests (aproximadament el 85%) serien ictus isquèmics, els seus estimants (HR 1,04; IC 95%: 1,04-1,05) no serien contradictoris amb els altres estudis en els quals s'ha descrit una associació amb l'ictus isquèmic i no s'ha trobat associació (o de menor magnitud) amb l'ictus hemorràgic (84,169). Altres estudis, però, no arriben a ser concloents (175,179-181) o han fet servir altres tipus de font de soroll com el que emet el trànsit aeri (166,173). Cal destacar, però, que aquests estudis (també realitzats a ciutats nord-europees i al Regne Unit) presenten limitacions, com l'ús de dades de dècades prèvies amb inici del seguiment a principis dels anys 90 (170,172) o fins i tot prèvies (171), cosa que pot no reflectir quina és l'associació actual. Una altra limitació és la selecció de participants per sexe masculí (171) o per edat, incloent-hi individus adults amb edats compreses entre els 35-45 anys i els 47-55 (166,170,171), la qual cosa ha pogut excloure dels estudis poblacions especialment susceptibles a l'efecte del soroll.

Impacte en la mortalitat i la gravetat o discapacitat de l'ictus

En relació amb la mortalitat, recentment s'han publicat un estudi poblacional a Suïssa amb 4 milions de participants, en el qual se suggereix que l'exposició a soroll del trànsit (i potencialment també al trànsit aeri) incrementa el risc de mortalitat per ictus isquèmic (174) un 4,2% (IC 95%: 1,1%-7,4%) per cada increment de 10 dB en els nivells de soroll per trànsit. Aquests resultats contrasten amb altres estudis en els quals no s'ha pogut descriure aquesta associació entre l'exposició a soroll per trànsit i mortalitat per ictus (135,163,171,175), encara que en alguns sí que s'observa una tendència positiva però no estadísticament

significativa (165).

A curt termini també s'ha descrit un augment de la mortalitat per MCV (176-179). Recio i col·laboradors (179) van avaluar els efectes a curt termini de l'exposició a soroll del trànsit en la mortalitat per MCV a la ciutat de Madrid i van observar a l'anàlisi estratificada de les dades que l'increment del risc de mortalitat per malaltia cerebrovascular era del 2,4% (IC 95%: 0,1%-4,8%) per a cada increment d'1 dB en els nivells màxims horaris de soroll diürn (de les 8 a les 20 hores) als quals havien estat exposats el dia previ a l'episodi (encara que els resultats varen mostrar una significació estadística només per a població >65 anys).

Pel que respecta a la gravetat i discapacitat de la malaltia, només a la cohort danesa de l'estudi de Sorensen i col·laboradors esmentada prèviament, formada per gairebé 4 milions d'adults (>35 anys) seguits durant 17 anys (2000-2017) (167), s'ha vinculat l'exposició a soroll del trànsit amb un major risc d'ictus fatal (8% d'increment de risc de sense diferenciar subtipus). Segons el nostre coneixement, no existeix cap altre estudi que hagi avaluat específicament l'impacte del soroll en la gravetat o discapacitat de la malaltia.

Subpoblacions susceptibles als efectes del soroll del trànsit

Pocs estudis han avaluat la modificació del risc per variables individuals. D'una banda, en l'estudi de Sorensen i col·laboradors (167) es descriu un increment del risc en individus amb menys de 70 anys. Aquest resultat contrasta amb el que es descriu en altres estudis, en què s'ha trobat una associació de manera exclusiva per a pacients de major edat (>65 o 75 anys)

(163,165), si bé és cert que les diferències en el disseny d'aquests estudis (destaca la dicotomització de l'exposició a soroll) no fan els resultats d'aquests estudis directament comparables. D'altra banda, la modificació del risc pel sexe també és controvertida (167,174). A dia d'avui, no es coneixen altres variables individuals que puguin actuar com a modificadores del risc.

1.4.2. Soroll i ictus: plausibilitat biològica

Pocs autors han descrit models fisiopatològics específics pels efectes del soroll en l'MCV, principalment degut a la manca d'estudis translacionals en humans i models animals (180,181).

Els primers articles adreçats a respondre a aquesta qüestió proposaven que el soroll influiria en l'MCV per "via indirecta" (182). En el model de reacció al soroll proposat per Babisch (182) es descriu que el soroll (inclús a nivells baixos) pertorba el son, la comunicació, les activitats i les relacions socials, cosa que comporta una resposta emocional anòmala. Aquesta resposta emocional al soroll s'ha relacionat amb problemes de salut mental, com la depressió i l'ansietat (183), condicions que se sap que afecten negativament la funció cardiovascular (19,184). No obstant això, els autors postulen que els efectes deleteris del soroll en la salut es donarien principalment a conseqüència d'un estat d'estrès crònic (biològic), que, a mitjà o llarg termini, és el que conduiria a l'aparició de l'MCV (182).

Münzel i col·laboradors (185) proposen, no obstant això, que a banda d'aquesta via indirecta que implica una resposta emocional, el soroll també podria influir de manera directa en la resposta d'estrès crònic mitjançant la fragmentació de la son. Els autors justifiquen aquesta

hipòtesi per les troballes d'algunes estudis observacionals en els quals s'ha descrit l'aparició de disfunció endotelial en persones que treballen en torns de 24 hores o en individus amb privació crònica del son (186,187).

Els mecanismes moleculars subjacents en l'associació entre el soroll i el dany vascular i les MCV no es coneixen completament. S'ha proposat que les reaccions d'estrès cròniques, per l'activació del sistema nerviós autònom i l'augment dels nivells de cortisol circulant (181), poden conduir, principalment, a una disfunció endotelial (181) mitjançant la inducció de l'estrès oxidatiu i la posterior activació de les vies inflammatòries i protrombòtiques (185). Aquestes vies també estarien implicades en l'afavoriment de l'aparició de FRV tradicionals, con la hipertensió arterial, la diabetis mellitus i l'obesitat. És important destacar que aquests mecanismes fisiopatològics (aparició de dany endotelial i afavoriment de l'aparició de FRV tradicionals) no s'exclouen mútuament i podrien actuar en diferents moments després de l'exposició al soroll i tenir una importància variable en relació amb la cronicitat de l'exposició. També s'ha proposat que l'exposició crònica a soroll, més enllà de tenir un efecte dessensibilitzador de l'efecte, tindria l'efecte completament contrari (181).

1.5. Les ciutats com a epicentres de l'epidèmia de malalties no comunicables com l'ictus

Durant l'últim segle el món ha experimentat un ràpid procés d'urbanització. En l'actualitat, més de la meitat de la població mundial viu en ciutats, i el nombre s'espera que augmenti fins al 68,4% de la població mundial de cara a l'any 2050 (28). A Europa, >75% de la població (2015) resideix en àrees urbanes i s'espera que el 80% ho faci de cara a l'any 2050 (28).

Les ciutats són reconegudes com el motor socioeconòmic dels països, i la població de les ciutats sol tenir un millor accés a l'assistència sanitària (188).

No obstant això, la vida urbana també es relaciona amb estils o condicions de vida perjudicials per a la salut com el sedentarisme o l'estrès. A part, els residents a les ciutats també estan més exposats a factors de risc mediambientals com la contaminació atmosfèrica, el soroll del trànsit i l'accés limitat a la natura i espais verds.

Donades les projeccions respecte de l'augment del grau d'urbanicitat a Europa, si no s'adopten mesures suficients, es pot esperar una accentuació del grau d'exposició a la contaminació atmosfèrica i el soroll del trànsit, una pèrdua d'espais verds i un increment dels riscos en la salut relacionats amb aquests determinants, inclòs l'increment de la incidència i la càrrega de l'ictus isquèmic.

Tenint en compte la influència dels diferents determinants de la salut en el procés d'emmalaltir, i per tal de dissenyar estratègies individuals i poblacionals per reduir el risc d'ictus

isquèmic, és necessari conèixer i quantificar la contribució de cada determinant mediambiental en la incidència i la càrrega de la malaltia per a cada país, regió i població en concret per tal de poder establir polítiques de prevenció (d'abast tant individual com poblacional) adequades a cada territori i població. A data d'avui, no disposem d'aquest tipus d'informació específica per a Catalunya.

2. JUSTIFICACIÓ

L'ictus isquèmic és una malaltia amb un alt impacte socioeconòmic al nostre entorn. S'espera que la incidència i la discapacitat (càrrega de malaltia) de l'ictus isquèmic augmentin en els pròxims anys, pel la qual cosa és necessari que millorin les estratègies de prevenció primària i anar més enllà dels FRV tradicionals, degut a l'evidència sobre els efectes dels determinants de la salut en la malaltia, especialment els mediambientals (contaminació atmosfèrica, espais verds i soroll). D'altra banda, l'evidència de la qual disposem per guiar aquestes mesures està basada en poblacions diferents a la nostra, amb cohorts i nivells de contaminants que responen a altres períodes de temps, per la qual cosa són necessaris estudis duts a terme al nostre context per a poder dissenyar millors polítiques públiques i, fins i tot, replantejar-se els nivells de seguretat que contemplen les legislacions actuals (com la de la UE). És per aquest motiu que aquesta tesi ha volgut donar resposta a aquestes necessitats detectades a través d'estudis poblacionals a Catalunya amb dades recents.

3. HIPÒTESIS

A Catalunya,

1. L'exposició a llarg termini a contaminants atmosfèrics està relacionada amb un augment de la incidència d'ictus isquèmic.
2. Per contra, l'exposició a espais verds es relaciona amb una disminució del risc d'ictus isquèmic.
3. El risc d'ictus isquèmic en relació amb l'exposició a contaminants atmosfèrics i espais verds no és homogeni per a tota la població, donat que certes característiques individuals confereixen una major susceptibilitat als efectes deleteris de la contaminació atmosfèrica o als efectes beneficiosos dels espais verds.
4. L'exposició als determinants ambientals, com la contaminació atmosfèrica, el soroll del trànsit i els espais verds, té un efecte en la gravetat inicial de l'ictus isquèmic, de manera que presenten més risc de patir un ictus greu aquells pacients exposats a alts nivells de contaminació i soroll, mentre que els pacients amb una major exposició a espais verds presenten ictus menys greus.

4. OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

1. Determinar si l'exposició individual a llarg termini a contaminants atmosfèrics ($PM_{2.5}$, BC i NO_2) està relacionada amb la incidència d'ictus isquèmic en la població adulta de Catalunya.

OBJECTIUS SECUNDARIS

2. Determinar si l'exposició individual a llarg termini a espais verds està relacionada amb la incidència d'ictus isquèmic en la població adulta de Catalunya.
3. Identificar el/s subgrup/s de la població susceptibles a patir un ictus isquèmic en relació amb l'exposició a llarg termini a contaminació atmosfèrica i espais verds.
4. Determinar si l'exposició a llarg termini a contaminació atmosfèrica, espais verds i soroll del trànsit s'associa a la gravetat inicial de l'ictus isquèmic.

5. COMPENDI DE PUBLICACIONS

Per respondre als objectius 1 i 2 s'ha dissenyat un estudi de cohorts utilitzant dades administratives de la població adulta de Catalunya (article 1). A l'**Annex B: Material i mètodes (article 1)** es pot trobar la metodologia emprada a l'article 1 (que respon als objectius 1 i 2) ampliada. Es recomana la seva lectura a tot lector no familiaritzat amb l'ús de dades administratives i/o la metodologia emprada (pròpia dels estudis d'epidemiologia ambiental) per millorar-ne la seva comprensió.

Per respondre a l'objectiu 3 s'ha dissenyat un estudi transversal utilitzant una cohort hospitalària de pacients amb ictus isquèmic (**vegeu l'Annex C: registre BASICMAR**), ja que la informació sobre la gravetat inicial de l'ictus no es podia obtenir a través de les dades administratives d'una cohort poblacional.

5.1. Article 1

Air pollution and surrounding greenness in relation to ischemic stroke: A population-based cohort study.

Avellaneda-Gómez, C., Vivanco-Hidalgo, R.M., Olmos, S., Lazcano, U., Valentin, A., Milà, C., Ambrós, A., Roquer, J., Tonne C.

Environ.Int. 2022. 161, 107147. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2022.107147>



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Full length article

Air pollution and surrounding greenness in relation to ischemic stroke: A population-based cohort study

C. Avellaneda-Gómez^{a,b,c,1}, R.M. Vivanco-Hidalgo^{a,d,*}, S. Olmos^{e,f,g,2}, U. Lazcano^{d,3}, A. Valentin^{e,f,g,2}, C. Milà^{e,f,g,2}, A. Ambrós^{e,f,g,2}, J. Roquer^{a,b,4}, C. Tonne^{e,f,g,2}

^a Neurology Department, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^c Complex Hospitalari Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, Spain

^d Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS), Barcelona, Spain

^e ISGlobal, Barcelona, Spain

^f CIBER epidemiología y salud pública (CIBERESP), Madrid, Spain

^g Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Handling Editor: Adrian Covaci

Keywords:

Stroke incidence
Transient ischemic attack
Particulate matter
Black carbon
Nitrogen dioxide
Green space

ABSTRACT

Background: Evidence for the association between environmental exposures and ischemic stroke (IS) is limited and inconsistent. We aimed to assess the relationship between exposure to air pollutants, residential surrounding greenness, and incident IS, and to identify population subgroups particularly sensitive to these exposures.

Methods: We used data from administrative health registries of the public healthcare system in Catalonia, Spain to construct a cohort of individuals aged 18 years and older without a previous stroke diagnosis at 1st January 2016 (n = 3 521 274). We collected data on sociodemographic characteristics and cerebrovascular risk factors, and derived exposure at the participant's residence to ambient levels of fine particulate matter (PM_{2.5}), black carbon (BC), nitrogen dioxide (NO₂), and Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) in a 300 m buffer as an indicator of greenness. The primary outcome was IS diagnosis at any point during the follow-up. We used Cox proportional hazards models to estimate associations between environmental exposures and incident IS and stratified analyses to investigate effect modification.

Results: Between 1st January 2016 and 31st December 2017, 10 865 individuals were admitted to public hospitals with an IS diagnosis. Median exposure levels were: 17 µg/m³ PM_{2.5}, 35 µg/m³ NO₂, 2.28 µg/m³ BC and 0.27 NDVI. Individuals with higher residential exposure to air pollution were at greater risk of IS: HR 1.04 (95% CI:0.99-1.10) per 5 µg/m³ of PM_{2.5}; HR 1.05 (95% CI:1.00-1.10) per 1 µg/m³ of BC; HR 1.04 (95% CI:1.03-1.06) per 10 µg/m³ of NO₂. Conversely, individuals with higher residential surrounding green space, had lower risk of IS (HR 0.84; CI 95%:0.7-1.0). There was no evidence of effect modification by individual characteristics.

Conclusions: Higher incidence of IS was observed in relation to long-term exposures to air pollution, particularly NO₂, in a region that meets European health-based air quality standards. Residential surrounding greenness was associated with lower incidence of IS.

Abbreviations: IS, Ischemic Stroke; PM_{2.5}, Particulate Matter with aerodynamic diameter less than 2.5 µm; NO₂, Nitrogen dioxide; BC, Black Carbon; TIA, Transient Ischemic Attack; SES, Socioeconomic Status; CMBD-HA, acute hospitals discharge database; CMBD-AP, primary care database; ABS, primary care service areas; AGA, healthcare management areas; LUR, Land Use Regression models; NDVI, Normalized Difference Vegetation Index; WHO, World Health Organisation.

* Corresponding author at: Carrer de Roc Boronat, 81-95, 08005 Barcelona, Spain.

E-mail addresses: Carla.AvellanedaGomez@sanitatintegral.org (C. Avellaneda-Gómez), rvivanco@gencat.cat (R.M. Vivanco-Hidalgo), sergio.olmos@isglobal.org (S. Olmos), uxue.lazcano@gencat.cat (U. Lazcano), antonia.valentin@isglobal.org (A. Valentin), carles.mila@isglobal.org (C. Milà), albert.ambros@isglobal.org (A. Ambrós), jroquer@hospitaldelmar.cat (J. Roquer), cathryn.tonne@isglobal.org (C. Tonne).

¹ Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona Biomedical Research Park, Doctor Aiguader 88, 08003, Barcelona, Spain.

² Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain.

³ Carrer de Roc Boronat, 81-95, 08005 Barcelona, Spain.

⁴ Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29, 08003 Barcelona, Spain.

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107147>

Received 16 November 2021; Received in revised form 28 January 2022; Accepted 8 February 2022

Available online 15 February 2022

0160-4120/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Ischemic stroke (IS) remains one of the leading causes of death and disability worldwide (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021), and its global burden is not expected to decrease in the coming years (Wafa et al., 2020). In addition to traditional and behavioural risk factors (e.g., hypertension or low physical activity), characteristics of the physical and natural environment also influence the incidence of the disease (Feigin et al., 2016; GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). With more than 75% of the population in Europe living in urban areas, it is important to identify how environmental hazards concentrated in urban environments, such as air pollution or limited access to natural environments, contribute to the stroke burden and which individuals are most sensitive to exposure.

Exposure to ambient air pollution may result in several pathophysiological changes related to stroke, such as systemic inflammation, accelerated progression of atherosclerosis, and predisposition to cardiac arrhythmias. Previous studies have reported an association between long-term exposure to particulate matter with aerodynamic diameter less than 2.5 µm (PM_{2.5}) and stroke (Niu et al., 2021; Scheers et al., 2015; Yuan et al., 2019). As a result, PM_{2.5} has been identified as a leading risk factor for stroke, accounting for an estimated 20% of the global stroke burden (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). However, fewer studies have investigated the effects of common traffic-related air pollutants other than PM_{2.5} on stroke such as nitrogen dioxide (NO₂) and black carbon (BC). While most previous knowledge about the effects of air pollution on stroke incidence to date are based on populations outside Europe (Niu et al., 2021), a recent multi-country study (Wolf et al., 2021) reported a positive association in a pooled analysis including populations from several European countries. The authors found no evidence of a threshold below which air pollutant concentrations are not harmful for stroke. However, much of the follow-up period covered in the included cohorts studies was more than a decade ago (Andersen et al., 2012; Atkinson et al., 2013; Korek et al., 2015; Ljungman et al., 2019; Orioli et al., 2019; Stafoggia et al., 2014; Stockfelt et al., 2017; Wolf et al., 2021), and given the strong time-trends in stroke incidence and air pollution (European Environment Agency (EEA), 2020; Wafa et al., 2020), there is a need to study the association between long-term exposure to air pollution and stroke incidence in large cohorts reflecting more recent years.

Growing evidence supports the health benefits of green space exposure (i.e., vegetation) on a range of health outcomes, including mortality (Barboza et al., 2021; Nieuwenhuijsen et al., 2017). However, the available evidence on the association between green spaces and risk of stroke is still very scarce (Orioli et al., 2019; Pereira et al., 2012; Tamosiunas et al., 2014). Mechanisms underlying an association between green space exposure and cerebrovascular health are still poorly understood, but may include benefits via immunoregulatory pathways, stress-reduction, and/or promotion of physical activity (Hartig et al., 2014; Markevych et al., 2017).

We address these gaps in the available literature using a large, population-based cohort to: 1) assess the relationship between long-term exposure to air pollution (PM_{2.5}, BC, and NO₂) and surrounding green space at residence and incidence of IS, and to 2) identify subgroups of the population particularly sensitive to these environmental factors.

2. Material and methods

2.1. Study design, data sources and study population

We conducted a longitudinal prospective cohort study based on the adult population of Catalonia (a northeast region of Spain) to assess the long-term effects of air pollution and green spaces at residence on incident IS and transient ischemic attack (TIA) episodes. Using record-linkage, we constructed a cohort using data collected in the health administration databases of Catalonia. All residents of Catalonia are

granted universal healthcare by law, and the public healthcare system covers nearly the entire population (7.5 million inhabitants).

The Catalan Central Registry of Insured Persons collects socio-demographic information on all residents of Catalonia using a unique identifier. This identifier allows for linkage across several health administration databases including databases related to acute hospitals discharge (CMBD-HA), Pharmacy claims, and primary care (CMBD-AP), providing detailed information on comorbidity and date of diagnosis. Both CMBD databases register the information using International Classification of Diseases (ICD) codes (ICD, *Ninth Revision*, for CMBD-HA and ICD, *Tenth Revision* [ICD-10], for CMBD-AP), and Pharmacy Claims Databases use WHOCC-ATC/DDD Index codes.

We included data for all individuals aged ≥18 years (>80% population included) registered in the Catalan Central Registry of Insured Persons at Jan 1st 2016 (baseline). Individuals with a diagnosis of cerebrovascular disease (ICD 10 = G45x, I61x and I63x in the CMBD-AP) prior to January 1st, 2016 were excluded during analysis. Participants' residential addresses at baseline were geocoded. Data were managed so as to ensure anonymization in accordance with current data protection legislation (AQuAS, 2017). We received approval from our local ethics committee (code 2018/7917/1).

The final cohort included 3 521 274 participants (Fig. 1: Study

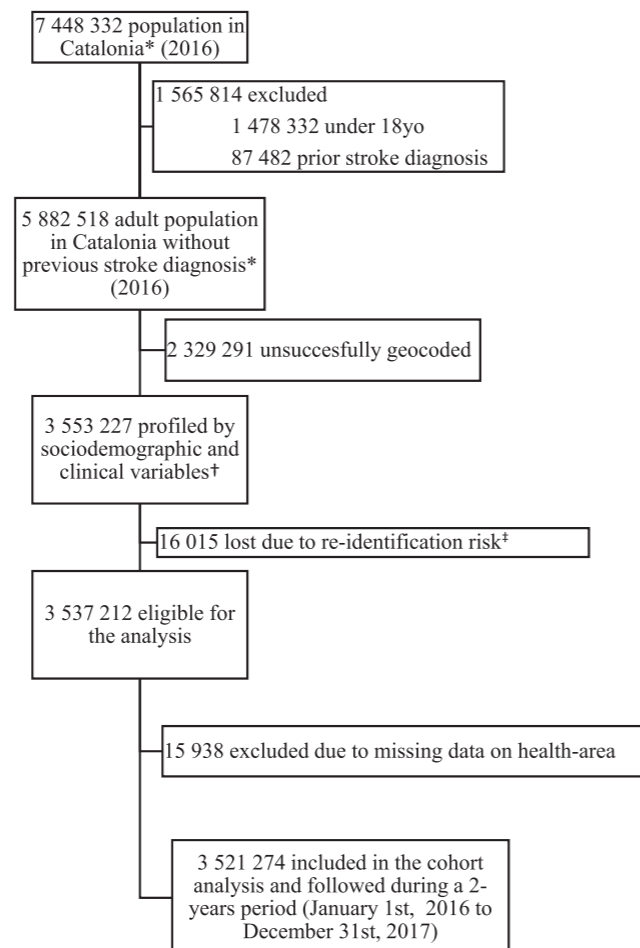


Fig. 1. Study population and selection process. *Individuals registered in the Central Registry of Insured Persons. †Baseline characteristics for geocoded vs non geocoded individuals are shown in Table S1 in supplemental material. ‡Addresses could not be geocoded due to errors in the address record. †The Public Data Analysis for Health Research and Innovation Program of Catalonia applied a data anonymization process that ensured that the combination of data provided to the researcher did not allow the indirect identification of specific individuals.

population and selection process) and were followed for a study period of two years (January 1st, 2016 to December 31st, 2017). An extended follow up period was considered in sensitivity analyses. An extended follow up period (Jan 1st, 2015 to December 31st, 2017) was considered in sensitivity analyses including person-time from 2015.

2.2. Sociodemographic characteristics and cerebrovascular risk factors

We obtained the sociodemographic characteristics (age, sex, healthcare management area, and individual socioeconomic status) from the Central Registry of Insured Persons for each individual. Healthcare management areas (AGA, $n = 43$) are territorial boundaries that are based on the aggregation of nested primary care service areas (ABS, $n = 374$). These geographic units are used for the operational planning, coordination, and analysis of the main flows between primary care and basic hospital care. We derived individual socioeconomic status (SES) from the predefined categories used for the co-payment system for drug dispensations (Vivanco-Hidalgo et al., 2019b): low income (<€18 000 [\$US 20 468] per year); middle-high income (€18 000 to €100 000 [\$US 113 710] per year); high income (>€100 000 per year); and individuals exempt of co-payment (nonworking population or people receiving non-contributory pension).

We used the 2011 Deprivation Index of the Spanish Society of Epidemiology (IP2011) as a measure of area-level deprivation (Duque et al., 2021). The index is available for the entire Catalan territory at a census tract level. There are currently more than 5000 census tracts in Catalonia. While some small municipalities may consist of only one census tract, larger cities may consist of multiple census tracts (e.g. Barcelona has more than 1000). We assigned each participant the weighted mean of the index for all census tracts falling within a 300 m buffer around each geocoded home address. This index is based on six indicators of SES: manual and temporary workers, unemployment, insufficient education overall and in young people (aged 16 to 29 years), and dwellings without access to the internet. Its values range between -1 and 1, with values close to zero being representative of average deprivation in Spain, and higher values indicating more deprivation.

We obtained information about preexisting cardiovascular risk factors (before 1st January 2016) by combining patient's active diagnosis from the CMBD-AP (hypertension ICD-10 codes I10 and I15.9; dyslipidemia ICD-10 codes E78- 78.9; diabetes mellitus ICD-10 codes E10-14.9; atrial fibrillation ICD-10 code I48; obesity ICD-10 code E66 or a body mass index registry above 30) and patients' active medication from Pharmacy Claims Databases (C02, C02K, C02L, C02N, and C02LX codes for antihypertensive agents; A10A, A10B, and A10X codes for insulin and blood glucose lowering drugs; C10A, C10B for dyslipidemia), all of them set before the start of follow-up. Smoking status was recorded using the available information in CMBD-AP based on a general practitioner's record and update of smoking use in predefined categories: non-smoker, smoker, or former-smoker. Detailed descriptions of the ascertainment methods for cardiovascular risk factors and socioeconomic status are described elsewhere (Vivanco-Hidalgo et al., 2019b).

2.3. Environmental data

We assessed individual-level exposure to ambient levels of PM_{2.5}, BC, and NO₂ for the study period. Our assessment of exposure to air pollution was based on land use regression models (LUR) developed in the Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe (ELAPSE) study framework for Catalonia (de Hoogh et al., 2018). In ELAPSE, standardized Europe-wide hybrid LUR models for 2010 were developed estimating annual mean PM_{2.5}, NO₂, and BC concentrations at 100 m spatial resolution. We first assigned to each study's participant the 2010 ELAPSE-derived annual mean NO₂, PM_{2.5}, and BC estimates at each individual's residential address. Then, to temporally adjust the exposures to the study period, we used 2015 annual means from time series

daily data from background reference stations for each Air Quality Zone if any available (Sistema de Vigilancia de Calidad del Aire, 2020). We used the ratio of the annual means for 2010 and 2015 to adjust the spatial estimates. This extrapolation method has been previously validated and used in studies on the assessment of the risk of air pollution on health outcomes (MacIntyre et al., 2014).

The assessment of residential surrounding greenness was based on the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI), a satellite-based index of greenness derived from Landsat 8 Operational Land Imager (OLI) sensor data at 30 m × 30 m resolution. Its values range between 0 and 1, with higher positive numbers indicating more greenness, and low NDVI values (<0.1) usually indicating barren areas of rock and sand, or built-up areas and impervious surfaces. Given that the maximum vegetation in our study region occurs in the spring, 8 Landsat images from spring, 2016 and 2017 (May 1st, 2016; April 11th, 2017; April 18th, 2017; 12th June 2017; and 14th June 2017), were selected in order to maximize the contrast in exposure. The findings of previous studies support the stability of the greenness spatial contrast over years in the study region (Dadvand et al., 2012). Residential surrounding green space indices were quantified as the NDVI average within 300 m and 500 m buffers around each participant's residential address. We selected the 300 m buffer as our main exposure metric following the current recommendations regarding distance between residence and the nearest open public space (WHO, 2016).

In sensitivity analysis, we considered alternative exposure metrics including: 1) air pollution annual mean exposures derived from ELAPSE models for 2010 and 2015 within 300 m and 500 m buffers; 2) annual mean PM_{2.5} at residence derived from the Air Pollution, Autism Spectrum Disorders and Brain Imaging Amongst Children in Europe (APACHE) study (Stafoggia et al., 2019) for the 2015 and 2014-2015 periods; 3) NDVI average within 500 m buffer around participant's residential address; 4) green space exposure defined as % of area within buffer covered by green space, within 300 m and 500 m buffers; 5) distance to green space defined as Euclidean distance from each participants' residential address to nearest green space of at least 0.5 ha; and 6) green space exposure defined as Vegetation Continuous Fields and Modified Soil-adjusted Vegetation Index. Indicators of % green space and distance to green space were based on the Map of Land Covers of Catalonia (V4, 2009) from Centre de Recerca Ecològica i Aplicacions Forestals (CREAF) (Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya, 2009). Based on orthophotos with a spatial resolution of 1:1000, the map contains a total of 241 simple covers, which can be hierarchically grouped into different levels. Three green spaces categories were considered: agricultural green, which included arboreal and herbaceous crops; forest green, which included sclerophyllous, deciduous and conifer forests; and urban green, which included artificial green areas and urban woodland.

Spatial variables were analysed using Geographic Information Systems software, PostgreSQL (1996-2017 The PostgreSQL Global Development Group), PostGIS (Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0) and R (R Core Team, 2020) software (version 3.6.3).

2.4. Outcomes

The primary outcome measure was a first-ever IS or transient ischemic attack (TIA) diagnosis at any point during the follow-up. Using the CMBD-HA dataset, we identified IS and TIA patients (ICD, *Ninth revision*, codes 433.x1, 434.x, 435.x and 436.5 as a main diagnosis at discharge) hospitalized from January 1, 2016 to December 31st, 2017 (end of follow-up).

2.5. Statistical analysis

Descriptive analyses of the sociodemographic, clinical, and exposure variables were performed for all participants and for subgroups with and without a first-ever stroke.

We used a Cox proportional hazards model to estimate the association between the continuous environmental exposures and incident outcomes. We used time to stroke diagnosis in weeks as the outcome variable in our hazard models. Right-censoring occurred at the first instance of: death, emigration outside the study area, or the end of the study period. HRs for air pollutants are reported as fixed increments of 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$ and increments of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for NO_2 and per unit for BC and NDVI. Estimates per interquartile range (IQR) are reported in the supplemental material.

We modelled associations for each environmental factor as follows: a) Model 1, adjusted for age (fitted as a penalized spline) and sex; b) Model 2, Model 1 plus smoking status, and SES; and c) Model 3, Model 2 plus area-level deprivation. These models were pre-defined based on a priori theoretical assumptions about the relationship between the covariates and the outcome (Newby et al., 2015; Stafoggia et al., 2014). We considered cardiometabolic disorders such as hypertension, diabetes mellitus or obesity as potential mediators of the associations between air pollutants and green space exposure and ischemic stroke (Newby et al., 2015; Yang et al., 2020) and therefore did not adjust for them in the main analysis (mediator adjusted models were fit in exploratory analysis). We assessed the proportional hazards assumption of our models by visual inspection of score residuals plotted against event time. In sensitivity analysis, we accounted for residual spatial autocorrelation by adding a random intercept for each healthcare management area (AGA) to Model 3 (Model 4). We defined Model 3 as the main model since much of the spatial variability in exposure was adjusted for by the random intercept for healthcare area.

In sensitivity analyses, we explored the shape of the exposure-response function by modelling the exposure of interest using penalized splines. We adjusted our main model (model 3) for population density. We fit bi-exposure models to assess potential confounding due to correlations between exposures. We explored sensitivity of estimates from our main model to different exposure metrics, exposure windows, and extended follow-up time (start of follow-up 1st January 2015). We explored potential interactions between air pollutants and NDVI by fitting model 3 including cross-product terms and by estimating the effects of air pollution according to NDVI categories.

We used stratified analyses to explore effect modification by the covariates used in the main model, comparing younger individuals (under 65y) vs older (above 65y), smokers vs non-smokers (including non-smokers and former-smoker), and individuals with low (co-payment exempt and low income) vs middle-high SES (middle-high and high income).

All analyses were conducted in R (R Core Team, 2020) software (version 4.0.1).

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

3. Results

We followed-up 3 521 274 participants between January 1st, 2016 to December 31st, 2017, resulting in 6 886 074 person-years for the analyses and 10 865 individuals admitted to public hospitals with the diagnosis of IS or TIA.

Individuals with stroke were older, more likely to be men, had a higher prevalence of cardiovascular risk factors (i.e., hypertension, diabetes, dyslipidaemia, and arterial fibrillation), and were more likely to have low SES (Table 1).

Median $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , and BC levels in the study area were respectively 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, and 2.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ with a large exposure range for a European setting. For $\text{PM}_{2.5}$ and NO_2 , most of the population were under annual safety levels set by the European Union at 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$ and 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for NO_2 . However, they largely exceed the current WHO recommendations recently set to 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$ and 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for NO_2 (World Health Organization, 2021). No standard has been established for annual BC exposure levels by international environmental

Table 1
Characteristics and environmental exposures of study population.

Characteristics	Overall n = 3 521 274	Without IS during the follow-up n = 3 510 409 (99.7%)	IS during the follow-up n = 10 865 (0.3%)
Age	47 (36, 62)	47 (36, 62)	76 (65, 83)
Sex (Male)	1 695 734 (48%)	1 690 007 (48%)	5 727 (53%)
Obesity	723 526 (21%)	719 291 (20%)	4 235 (39%)
Smoking			
Non-smoker	2 529 403 (72%)	2 521 809 (72%)	7 594 (70%)
Smoker	630 733 (18%)	629 249 (18%)	1 484 (14%)
Former-smoker	361 138 (10%)	359 351 (10%)	1 787 (16%)
Hypertension	679 059 (19%)	672 034 (19%)	7 025 (65%)
Diabetes	223 870 (6.4%)	220 748 (6.3%)	3 122 (29%)
Dyslipidemia	873 724 (25%)	867 495 (25%)	6 229 (57%)
Arterial fibrillation	59 529 (1.7%)	58 206 (1.7%)	1 323 (12%)
Individual socioeconomic status			
Low	2 341 134 (66%)	2 333 066 (66%)	8 068 (74%)
Middle-High	957 130 (27%)	954 930 (27%)	2 200 (20%)
High	25 447 (0.7%)	25 416 (0.7%)	31 (0.3%)
Exempt	141 124 (4.0%)	140 647 (4.0%)	477 (4.4%)
Area-level deprivation	-0.47 (-0.89, -0.07)	-0.47 (-0.89, -0.07)	-0.41 (-0.83, -0.03)
$\text{PM}_{2.5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	17.02 (15.62, 18.01)	17.02 (15.62, 18.01)	17.08 (15.67, 18.06)
NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	35 (23, 41)	35 (23, 41)	36 (23, 42)
BC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	2.28 (2.00, 2.70)	2.28 (2.00, 2.70)	2.31 (2.00, 2.71)
NDVI	0.27 (0.22, 0.35)	0.27 (0.22, 0.35)	0.26 (0.21, 0.34)

Data are median (IQR) and n (%).

IS, Ischemic Stroke; $\text{PM}_{2.5}$, Particulate Matter with aerodynamic diameter less than 2.5 μm ; NO_2 , Nitrogen dioxide; BC, Black Carbon; NDVI, Normalized Difference Vegetation Index.

agencies. Fig. 2 shows the geographical distribution of air pollutants, NDVI and ischemic stroke cases during the follow-up period in the study area. Higher levels of air pollutants and lower levels of NDVI are observed in urban areas of Catalonia, with particularly high levels of $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , and BC in the metropolitan area of Barcelona (comprising approximately 3 million inhabitants). Distributions of the environmental exposures and their correlations are presented in Fig. S1.

Individuals with a higher residential exposure to air pollution were at greater risk of presenting with an IS during the study period (Model 3, Fig. 3 and Table S2): HR for fixed 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increments in $\text{PM}_{2.5}$ 1.04 (95% CI: 0.99-1.1); HR for fixed 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increments in NO_2 1.04 (95% CI: 1.03-1.06); and HR for 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increments in BC 1.05 (95% CI: 1.1-1.1). We observed evidence of a protective association between a higher average exposure to green spaces (NDVI) in a 300 m buffer around residential address and IS (Model 3, Fig. 3 and Table S2): (HR 0.84; CI 95%: 0.7- 1).

The results of the exploratory analysis for the mediator adjusted models are shown in Table S3.

In sensitivity analyses, there was no evidence of non-linear associations between any of the exposures and stroke incidence, which is consistent with previous studies (Wolf et al., 2021). Positive, statistically significant associations for NO_2 and IS were consistent in models adjusted for population density (Fig. S2), across all bi-exposure models (Fig. S3 and Table S4), across the different exposure windows and

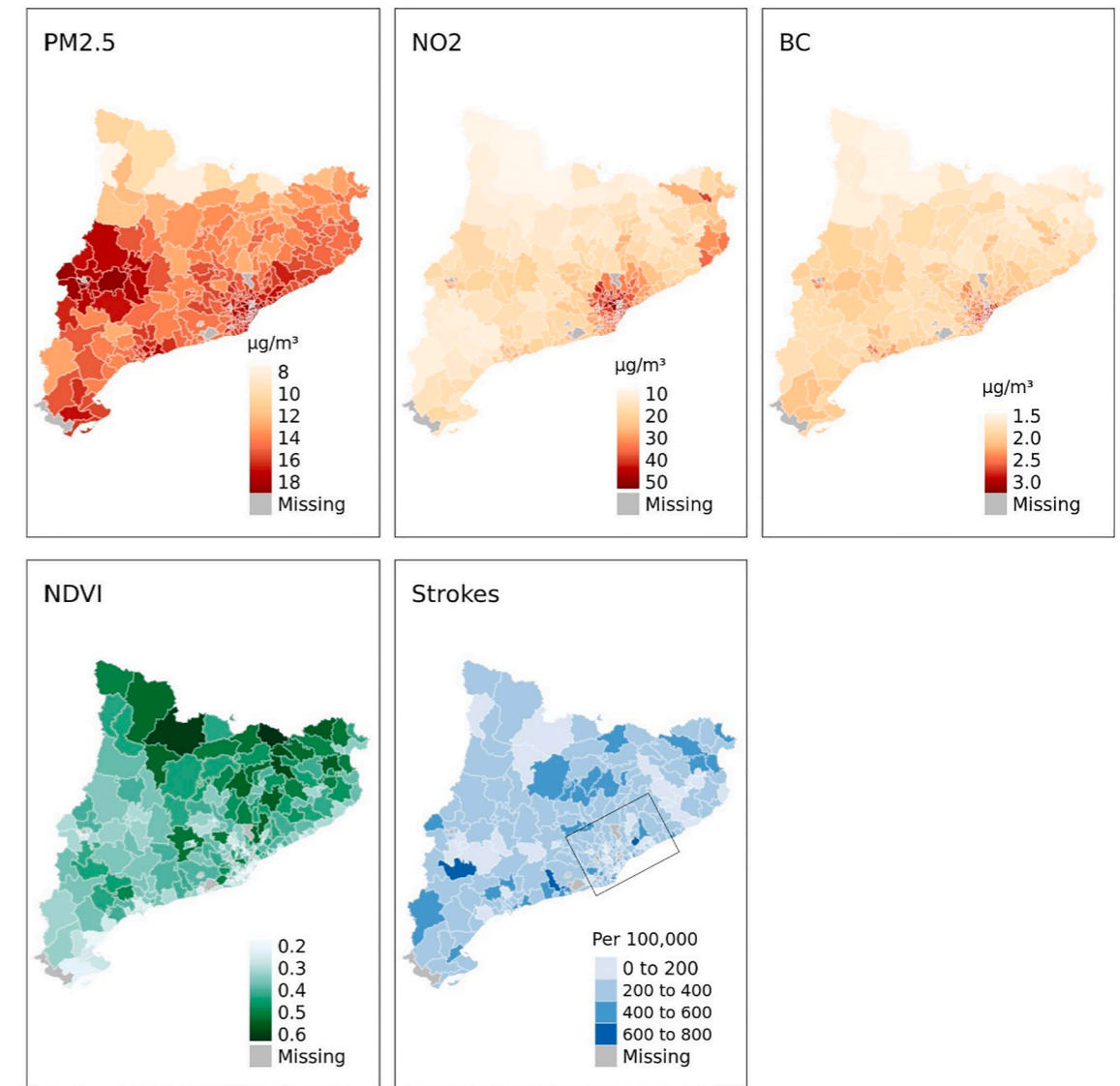


Fig. 2. Geographical distribution of air pollutants ($\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , and BC)*, greenness (NDVI) and ischemic stroke cases[†] in the study cohort. *Distribution of the derived individual exposures for the study participants. [†]Ischemic stroke (IS) cases occurring between 1st January 2016 to 31st December 2017, per 100 000 population. Data is shown as crude estimates. The black square outlines the metropolitan area of Barcelona (around 3M inhabitants). $\text{PM}_{2.5}$, Particulate Matter with aerodynamic diameter less than 2.5 μm ; NO_2 , Nitrogen dioxide; BC, Black Carbon; NDVI, Normalized Difference Vegetation Index.

follow-up periods assessed (Fig. S4). Compared to NO_2 , associations between other air pollutants and IS were more sensitive to adjustment for population density, different exposure metrics, and to the inclusion of person-time from the same year as the exposure estimates (i.e. 2015) (Figures S2 and S4). Overall, the pattern of associations were similar for green space exposure metrics except for distance to green space (Fig. S4). Protective associations were slightly attenuated when person-time from 2015, which preceded the green space exposure data (2016, 2017) was included. There was some indication that the effect of BC on IS was highest among participants with higher exposure to residential surrounding green space (Table S5, Fig. S5).

Associations of annual $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , BC, and NDVI with IS by subgroups are presented in Fig. 4 (and Table S6). There was no evidence of effect modification by age, smoking, or SES.

4. Discussion

In this large population-based cohort study, long-term exposure to NO_2 was significantly associated with higher incidence of IS and

associations were consistent across multiple sensitivity and bi-exposure analyses. BC and $\text{PM}_{2.5}$ were positively associated with IS in our main analysis, but confidence intervals included the null, and results were more sensitive to the model specification. Residential surrounding greenness (NDVI) was related with a lower incidence of IS. Associations across subgroups were consistent, with no evidence of effect modification by participants characteristics. To our knowledge, this is the largest study in Europe to specifically analyse the long-term association of air pollution with stroke incidence (Andersen et al., 2012; Atkinson et al., 2015; Korek et al., 2015; Ljungman et al., 2019; Orioli et al., 2019; Stafoggia et al., 2014; Stockfelt et al., 2017; Wolf et al., 2021), and one of the few to assess the effect of green spaces (Orioli et al., 2019; Pereira et al., 2012; Tamosiunas et al., 2014).

Postulated mechanistic pathways linking air pollution to cerebrovascular disease include systemic inflammatory responses, systemic oxidative stress, predisposition to cardiac arrhythmias, vascular endothelial cell injury, and a prothrombotic state, acute arterial vasoconstriction, and atherosclerotic progression manifesting as increased risk of either IS or TIA (Münzel et al., 2018). Estimates from our main model

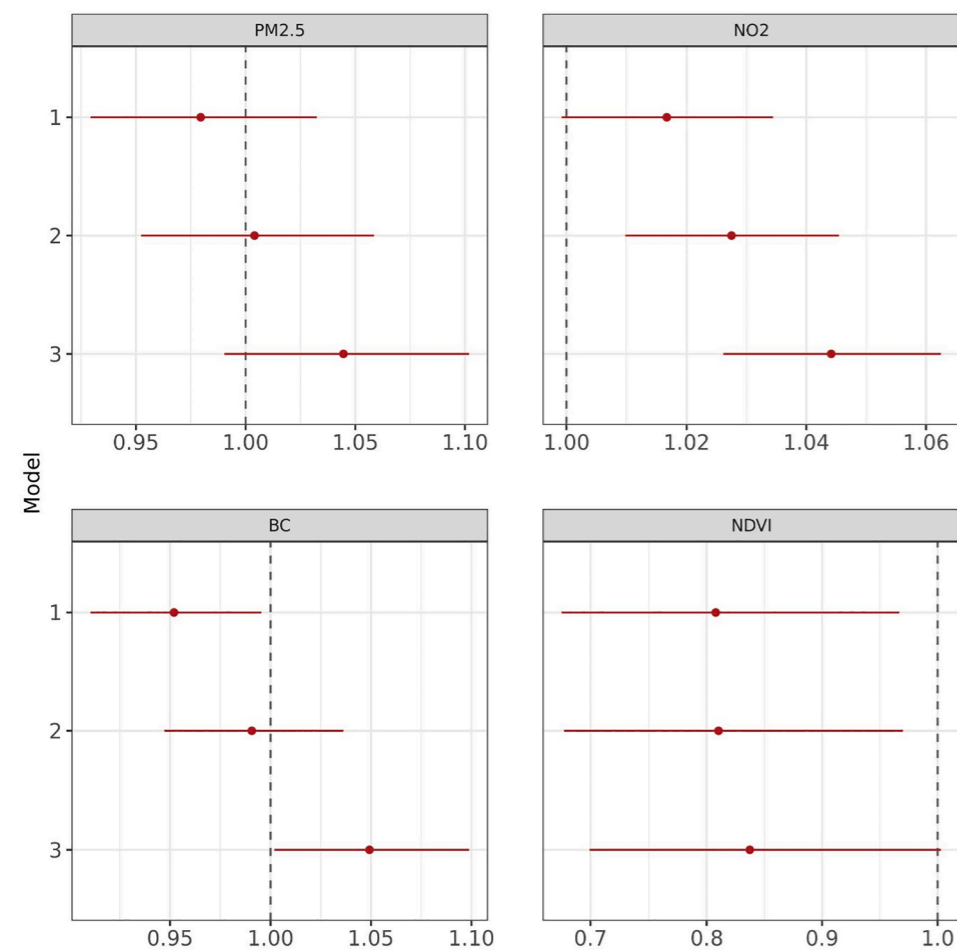


Fig. 3. Hazard ratios and 95% CI for the sequentially adjusted single-exposure models. Association between Particulate Matter with aerodynamic diameter less than 2.5 μm ($\text{PM}_{2.5}$), Nitrogen Dioxide (NO_2), black carbon (BC), and Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) and incident stroke are modelled as follows: Model 1, adjusted for age (fitted as a penalized spline) and gender; Model 2, Model 1, plus smoking status, and the individual socioeconomic status; Model 3, Model 2 plus neighbourhood socioeconomic status. The point-estimates are represented by dots and their 95% confidence intervals as horizontal lines.

indicate a positive association between $\text{PM}_{2.5}$ exposure and IS risk but with a lower magnitude of point estimate than those reported in recent publications (Niu et al., 2021; Wolf et al., 2021). In contrast to $\text{PM}_{2.5}$, the epidemiological evidence regarding the long-term effects of NO_2 and BC, both considered good indicators of near-road traffic pollution, is still limited (Atkinson et al., 2013; Ljungman et al., 2019; Stafoggia et al., 2014; Wolf et al., 2021). We observed robust associations between NO_2 and incidence of IS. Previous studies exploring the relation between NO_2 and IS have mainly focused on short-term exposures, and there is a lack of consistency in the few reported long-term effects of NO_2 on the disease. Our results from bi-exposure models indicate that associations between NO_2 and IS were not due to confounding by other air pollutants or residential surrounding green space. However, potential confounding of the effects of one traffic-related pollutant by others is a challenge in observational epidemiology (Atkinson et al., 2015). Epidemiological studies have often relied on NO_2 as a proxy of traffic-related air pollution in general, because NO_2 measurements are available in many countries, and the variability of traffic related air pollution mixture appears to be well characterised by NO_2 (Levy et al., 2014). Due to lack of exposure data on ultrafine particles and other gaseous pollutants, we were not able to disentangle the effect of NO_2 from that of traffic-related co-pollutants. Our findings are consistent with growing evidence of the association of NO_2 with several health outcomes (e.g. cardiovascular and respiratory outcomes and mortality) in studies spanning different decades and countries covering diverse traffic-related pollutant mixtures, suggesting that it is unlikely that observed health effects of NO_2 can be attributed solely to confounding by a co-pollutant (Forastiere and Peters, 2021). Consistent with other studies (Wolf et al., 2021), we observed positive associations between air pollution and incident stroke

below current European limit values.

Conversely, we observed residential surrounding green space to be related with lower risk of stroke. Available evidence on the association between surrounding green space with stroke is still scarce; the few available studies provide some evidence that green space exposure is related to lower stroke admissions (Orioli et al., 2019; Pereira et al., 2012), milder initial stroke severity (Vivanco-Hidalgo et al., 2019a) and with higher survival rates after acute ischemic stroke (Wilker et al., 2014). The pattern of protective associations between diverse measures of surrounding residential green space and IS was consistent, providing additional support for a hypothesized association. No association was observed for distance to nearest green space however, suggesting that access to green space may be less relevant for IS. Exposure to green spaces is postulated to provide a beneficial effect on health through different mechanisms, such as mental restoration and stress reduction, increased physical activity, improved social contacts/cohesion, and exposure to an enriched microbiome (Hartig et al., 2014; Markevych et al., 2017; Nieuwenhuijsen et al., 2017), some of which (especially physical activity) are known to exert a protective effect on stroke risk (O'Donnell et al., 2016; Yusuf et al., 2020). Exposure to green space has also been linked to mechanisms known to be involved in the occurrence of IS and TIA such as immunoregulatory pathways (Rook, 2013), lower levels of sympathetic activation, reduced oxidative stress and increased angiogenic capacity (Yeager et al., 2018). In addition, green spaces have been described to mitigate exposure to air pollution (Markevych et al., 2017; Nieuwenhuijsen et al., 2017), which could lead to a reduction in the air pollution-related risk of cardiovascular disease. NDVI is a good proxy for general greenness in cities, but it might not be the best indicator to reflect the promotion of physical activities and social

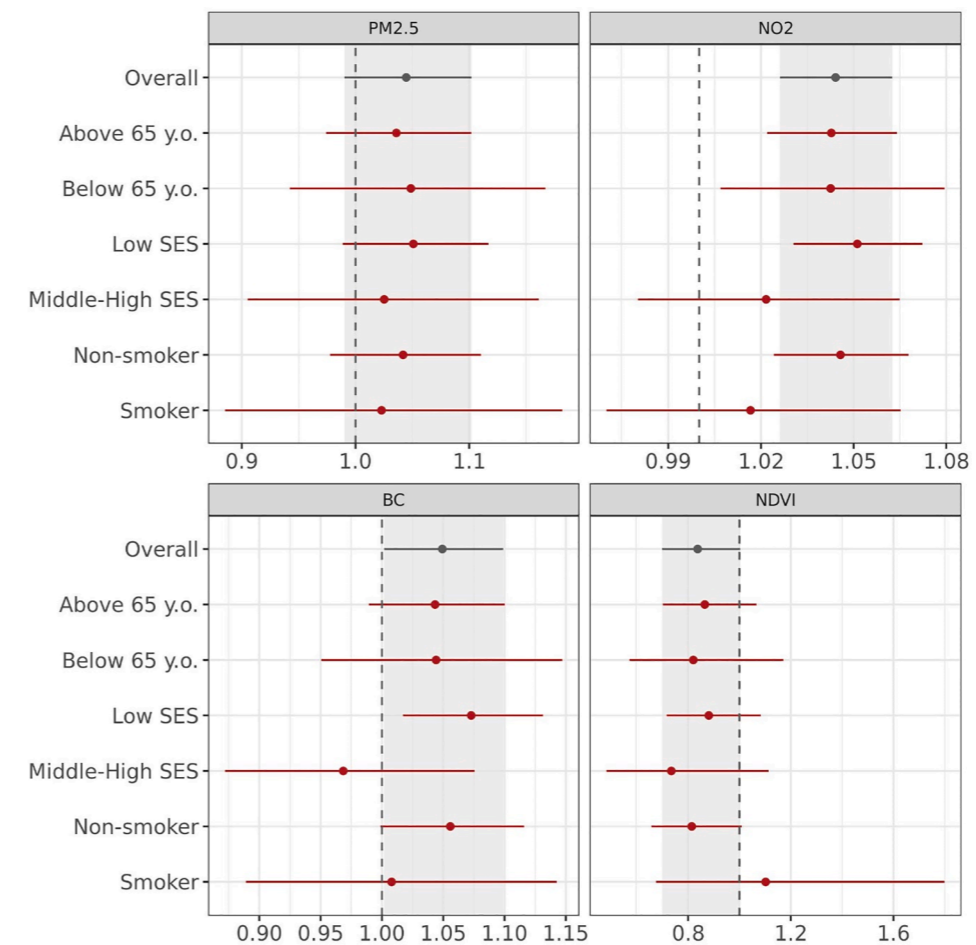


Fig. 4. Association of $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , BC, and NDVI with IS stratified by participant characteristics. The point-estimates are represented by dots and their 95% confidence intervals as horizontal lines. Shading represents the confidence interval for our main model (Model 3). Subgroup analysis estimations were retrieved from our main model. $\text{PM}_{2.5}$, Particulate Matter with aerodynamic diameter less than 2.5 μm ; NO_2 , Nitrogen dioxide; BC, Black Carbon; NDVI, Normalized Difference Vegetation Index; SES: individual socioeconomic status.

interactions compared to other greenness indicators that are more representative of public and open green spaces (Nieuwenhuijsen et al., 2017). However, general greenness might be more widespread in the city than public green spaces, and hence have a larger impact (Barboza et al., 2021). The observed lack of association between distance to green spaces and stroke might suggest that the predominant effect is through the activation of immunoregulatory pathways, or reduction of stress due to nature viewing (for which small amounts of green may be sufficient) (Gascon et al., 2016). However, there is a need for further studies to understand the underlying mechanisms linking greenness and stroke incidence.

Previous studies on air pollution and greenness in relation to IS have suggested modification of the exposure-stroke association by individual characteristics, primarily age, SES or smoking (Stafoggia et al., 2014). However, our estimates were consistent among population subgroups and did not provide evidence of effect modification.

While we considered several air pollutants and multiple exposure metrics for green space, we did not consider the influence of other potentially relevant environmental determinants that have been linked to cerebrovascular health, such as noise or exposure to blue spaces (Gascon et al., 2017; van Kempen et al., 2018). Road traffic is an important source of both noise and air pollution, and the two exposures are correlated, raising questions about the extent of mutual confounding and combined effects without conclusive results to date (Beelen et al., 2009; Cai et al., 2018; Sørensen et al., 2014). In addition, green spaces have been described to mitigate both air pollution and noise exposure. Blue spaces have also been described to exert beneficial effects on general health and cardiovascular outcomes although the evidence to date is inconsistent (Gascon et al., 2017). Further studies are needed not

only to assess the impact of other environmental determinants on stroke, but also to understand the complex interactions between them, for example, using an Exposome-based approach.

Our study has several strengths. This is one of the few studies that have evaluated simultaneously the effect of different environmental factors (air pollutants and green spaces) on stroke (Orioli et al., 2019). Our prospective cohort study includes follow-up over relatively recent years compared to other studies (Andersen et al., 2012; Atkinson et al., 2013; Korek et al., 2015; Ljungman et al., 2019; Orioli et al., 2019; Stafoggia et al., 2014; Stockfelt et al., 2017; Wolf et al., 2021), providing better reflection of the current context, which may not be captured by studies covering earlier periods due to strong time trends in stroke incidence and air pollution in Europe. Its nationwide population-based approach, including nearly the entire population, reduces the risk of selection bias. The incidence of stroke and the distribution of cerebrovascular risk factors observed in our cohort are consistent with those reported in previous epidemiological studies (European Heart Network, 2018), suggesting that findings from this cohort are likely to have good generalisability to other populations in Europe. In contrast to many previous cohort studies in Europe (Atkinson et al., 2013; Ljungman et al., 2019; Orioli et al., 2019; Stafoggia et al., 2014; Stockfelt et al., 2017; Wolf et al., 2021) and worldwide (Niu et al., 2021; Verhoeven et al., 2021; Yuan et al., 2019), we have not included haemorrhagic strokes in our outcome definition. Given the differences in pathophysiological mechanisms underlying stroke subtypes, restricting our analysis to ischemic stroke is more likely to shed light on potential underlying pathways.

The limitations must also be acknowledged. First, our data covered a relatively short follow-up period of two years, and we did not have

annual average exposure data for several years prior to the start of follow-up for all exposures. Consequently, we were unable to explore in detail the role of different windows of exposure. However, associations between air pollution estimated by the ELAPSE model and IS were fairly consistent in sensitivity analyses comparing exposures from 2010 and 2015. Sensitivity analysis, which extended the follow-up period by including person-time from 2015 led to some attenuation of estimates other than those of NO₂, particularly those based on coincident exposure periods (e.g. 2015) or exposures measured after 2015 (green space). Although the spatial distribution of long-term average air pollution and green space is likely to be fairly stable from year to year, our results suggest the timing of exposure could be relevant. Second, we did not explicitly account for duration of residence before baseline or change of residence during the two-year follow-up, except for emigration outside Catalonia (which was used as a censoring event). However, approximately 1% of participants changed primary care service area per year, suggesting that the influence of exposure measurement error by not accounting for residential mobility is likely to be small. Third, we defined our outcome variable in terms of hospital admissions for IS and may not have captured milder IS cases. In addition, we did not have information about patients attending private health services; however, this is estimated to be a small number of IS cases since >90% of the population uses the public system. Fourth, detailed data on individual-level socioeconomic factors were not available in this administrative cohort. While we derived an individual-level socioeconomic indicator based on co-payment status, the categories are broad, especially for the intermediate group (>18 000 €). Fifth, the ELAPSE model for PM_{2.5} and BC were based on fewer measurements compared to NO₂. This could have resulted in less spatial variation in estimates for these pollutants and may explain why the associations for PM_{2.5} and BC were less precise compared to those for NO₂. Furthermore, the exposure models are likely to have greater error in rural compared to urban areas due to the relative lack of monitoring stations outside of urban areas. Finally, we consider model 3 as the main model for the analysis and interpretation of the results, which does not rule out the potential for spatial autocorrelation affecting the results. Model 4 (Table S2), while better accounting for potential spatial autocorrelation, has the trade-off of significantly reduced exposure variability.

5. Conclusions

In conclusion, our study provides new evidence of positive associations between ambient air pollution, specifically NO₂, at levels below European standards and incident IS and a protective effect of residential surrounding greenness. The increasing stroke burden globally suggests that currently high-risk and population-wide primary stroke prevention strategies are not sufficient (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). This prospective study adds new knowledge supporting the important role of the physical and natural environment on stroke, which has important implications for primary stroke prevention. Further studies are needed to understand the underlying mechanisms linking greenness and stroke incidence.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

Avellaneda-Gómez and Dr. Vivanco-Hidalgo contributed to the planning, design, data interpretation, statistical analysis, and writing the manuscript. Dr. Tonne contributed to the data interpretation, statistical analysis and revising the manuscript. Statistical analysis was conducted by Olmos. Data processing was conducted by Lazcano. Dr Roquer

contributed revising the manuscript. Valentí, Milà, and Ambròs contributed to the geospatial analysis and exposure assessment and revising the manuscript. Avellaneda-Gómez and Dr. Vivanco-Hidalgo are both responsible for the overall content as guarantors. We thank Kees de Hoogh for providing the ELAPSE exposure data, and the Public Data Analysis for Health Research and Innovation Program of Catalonia for its support.

Sources of Funding

The study was funded by the Spanish Ministry of Economy through the Carlos III Health Institute (ISCIII-FIS-FEDER-ERDF, PI18/00056). This project was also funded in part by the following sources: INVICTUS PLUS. FEDER, RD16/0019/0002 and the Spanish Ministry of Science and Innovation through the “Centro de Excelencia Severo Ochoa 2019–2023” Program (CEX2018-000806-S). Carla Avellaneda-Gómez was funded by a Rio Hortega fellowship (CM18/00040) awarded by the Spanish Ministry of Science and Innovation. Cathryn Tonne is funded by a Ramón y Cajal fellowship (RYC-2015-17402) awarded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The contents of this report are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the sponsoring.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107147>.

References

- Andersen, Z.J., Kristiansen, L.C., Andersen, K.K., Olsen, T.S., Hvidberg, M., Jensen, S.S., Ketzel, M., Loft, S., Sørensen, M., Tjønneland, A., Overvad, K., Raaschou-Nielsen, O., 2012. Stroke and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: A cohort study. *Stroke* 43 (2), 320–325. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.629246>.
- AQuAS, 2017. Programa públic d’anàlítica de dades per a la recerca i la innovació en salut a Catalunya [WWW Document]. URL http://aquas.gencat.cat/web/contenut/minisite/aquas/publicacions/2017/Programa_analitica_dades_PADRIS_aquas2017.pdf.
- Atkinson, R.W., Carey, I.M., Kent, A.J., van Staa, T.P., Anderson, H.R., Cook, D.G., 2013. Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Diseases. *Epidemiology* 24, 44–53. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318276ccb8>.
- Atkinson, R.W., Carey, I.M., Kent, A.J., van Staa, T.P., Anderson, H.R., Cook, D.G., 2015. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup. Environ. Med.* 72 (1), 42–48. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102266>.
- Barboza, E.P., Cirach, M., Khomenko, S., Iungman, T., Mueller, N., Barrera-Gómez, J., Rojas-Rueda, D., Kondo, M., Nieuwenhuijsen, M., 2021. Green space and mortality in European cities: a health impact assessment study. *Lancet. Planet. Heal.* 5 (10), e718–e730. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00229-1).
- Beelen, R., Hoek, G., Houthuijs, D., Van Den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., Fischer, P., Schouten, L.J., Armstrong, B., Brunekreef, B., 2009. The joint association of air pollution and noise from road traffic with cardiovascular mortality in a cohort study. *Occup. Environ. Med.* 66, 243–250. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.042358>.
- Cai, Y., Hodgson, S., Blangiardo, M., Gulliver, J., Morley, D., Fecht, D., Vienneau, D., de Hoogh, K., Key, T., Hveem, K., Elliott, P., Hansell, A.L., 2018. Road traffic noise, air pollution and incident cardiovascular disease: A joint analysis of the HUNT, EPIC-Oxford and UK Biobank cohorts. *Environ. Int.* 114, 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.048>.
- Dadvand, P., Sunyer, J., Basagaña, X., Ballester, F., Lertxundi, A., Fernández-Somoano, A., Estarlich, M., García-Esteban, R., Mendez, M.A., Nieuwenhuijsen, M.J., 2012. Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* 120 (10), 1481–1487. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205244>.
- de Hoogh, K., Chen, J., Gulliver, J., Hoffmann, B., Hertel, O., Ketzel, M., Bauwelinck, M., van Donkelaar, A., Hvidtfeldt, U.A., Katsouyanni, K., Klompaker, J., Martin, R.V., Samoli, E., Schwartz, P.E., Stafoggia, M., Bellander, T., Strak, M., Wolf, K., Vienneau, D., Brunekreef, B., Hoek, G., 2018. Spatial PM_{2.5}, NO₂, O₃ and BC models for Western Europe – Evaluation of spatiotemporal stability. *Environ. Int.* 120, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.036>.
- Duque, I., Domínguez-Berjón, M.F., Cebrecos, A., Prieto-Salceda, M.D., Esnaola, S., Calvo Sánchez, M., Mari-Dell’Olmo, M., 2021. Deprivation index by enumeration district in

- Spain, 2011. *Gac. Sanit.* 35, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.10.008>.
- European Environment Agency (EEA), 2020. Air quality in Europe - 2020 report, EEA Report.
- European Heart Network, 2018. CVD Statistics 2017 [WWW Document]. *Eur. Hear. Netw. URL* <https://ehheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (accessed 8.23.21).
- Feigin, V.L., Roth, G.A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S., Mensah, G.A., Norrving, B.O., Shiue, I., Ng, M., Estep, K., Cercy, K., Murray, C.J.L., Forouzanfar, M.H., 2016. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 15 (9), 913–924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4).
- Forastiere, F., Peters, A., 2021. Invited Perspective: The NO₂ and Mortality Dilemma Solved? Almost There! *Environ. Health Perspect.* 129 (12) <https://doi.org/10.1289/EHP10286>.
- Gascon, M., Triguero-Mas, M., Martínez, D., Dadvand, P., Rojas-Rueda, D., Plasència, A., Nieuwenhuijsen, M.J., 2016. Residential green spaces and mortality: A systematic review. *Environ. Int.* 86, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.013>.
- Gascon, M., Zijlema, W., Vert, C., White, M.P., Nieuwenhuijsen, M.J., 2017. Outdoor blue spaces, human health and well-being: A systematic review of quantitative studies. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 220 (8), 1207–1221. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.08.004>.
- GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 20, 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Hartig, T., Mitchell, R., de Vries, S., Frumkin, H., 2014. Nature and Health. *Nature and Health.* 35 (1), 207–228.
- Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya, 2009. Mapa de cobertes del sòl. Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya [WWW Document]. URL <https://www.icgc.cat/Descarregues/Mapes-en-format-d-imatge/Cobertes-del-sol> (accessed 1.23.22).
- Korek, M.J., Bellander, T.D., Lind, T., Bottai, M., Eneroth, K.M., Caracciolo, B., De Faire, U.H., Fratiglioni, L., Hilding, A., Leander, K., Magnusson, P.K.E., Pedersen, N.L., Östenson, C.G., Pershagen, G., Penell, J.C., 2015. Traffic-related air pollution exposure and incidence of stroke in four cohorts from Stockholm. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 25, 517–523. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.22>.
- Levy, I., Mihele, C., Lu, G., Narayan, J., Brook, J.R., 2014. Evaluating Multipollutant Exposure and Urban Air Quality: Pollutant Interrelationships, Neighborhood Variability, and Nitrogen Dioxide as a Proxy Pollutant. *Environ. Health Perspect.* 122 (1), 65–72.
- Ljungman, P.L.S., Andersson, N., Stockfelt, L., Andersson, E.M., Nilsson Sommar, J., Eneroth, K., Gidhagen, L., Johansson, C., Lager, A., Leander, K., Molnar, P., Pedersen, N.L., Rizzuto, D., Rosengren, A., Segersson, D., Wennberg, P., Barregard, L., Forsberg, B., Sallsten, G., Bellander, T., Pershagen, G., 2019. Long-term exposure to particulate air pollution, black carbon, and their source components in relation to ischemic heart disease and stroke. *Environ. Health Perspect.* 127 (10), 107012. <https://doi.org/10.1289/EHP4757>.
- MacIntyre, E.A., Gehring, U., Mölter, A., Fuentes, E., Klümper, C., Krämer, U., Quass, U., Hoffmann, B., Gascon, M., Brunekreef, B., Koppelman, G.H., Beelen, R., Hoek, G., Birk, M., de Jongste, J.C., Smit, H.A., Cyrys, J., Gruzjeva, O., Korek, M., Bergström, A., Agius, R.M., de Vocht, F., Simpson, A., Porta, D., Forastiere, F., Badaloni, C., Cesaroni, G., Esplugues, A., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, A., Sunyer, J., Cirach, M., Nieuwenhuijsen, M.J., Pershagen, G., Heinrich, J., 2014. Air pollution and respiratory infections during early childhood: An analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.* 122 (1), 107–113. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306755>.
- Markevych, I., Schoierer, J., Hartig, T., Chudnovsky, A., Hystad, P., Dzhambov, A.M., de Vries, S., Triguero-Mas, M., Brauer, M., Nieuwenhuijsen, M.J., Lupp, G., Richardson, E.A., Astell-Burt, T., Dimitrova, D., Feng, X., Sadeh, M., Standl, M., Heinrich, J., Fuertes, E., 2017. Exploring pathways linking greenspace to health: Theoretical and methodological guidance. *Environ. Res.* 158, 301–317. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.028>.
- Münzel, T., Gori, T., Al-Kindi, S., Deanfield, J., Lelieveld, J., Daiber, A., Rajagopalan, S., 2018. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur. Heart J.* 39, 3543. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY481>.
- Newby, D.E., Mannucci, P.M., Tell, G.S., Baccarelli, A.A., Brook, R.D., Donaldson, K., Forastiere, F., Franchini, M., Franco, O.H., Graham, I., Hoek, G., Hoffmann, B., Hoylaerts, M.F., Künzli, N., Mills, N., Pekkanen, J., Peters, A., Piepoli, M.F., Rajagopalan, S., Storey, R.F., 2015. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu458>.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Khreis, H., Triguero-Mas, M., Gascon, M., Dadvand, P., 2017. Fifty shades of green. *Epidemiology* 28, 63–71. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000549>.
- Niu, Z., Liu, F., Yu, H., Wu, S., Xiang, H., 2021. Association between exposure to ambient air pollution and hospital admission, incidence, and mortality of stroke: an updated systematic review and meta-analysis of more than 23 million participants. *Environ. Health Prev. Med.* 26 (1) <https://doi.org/10.1186/s12199-021-00937-1>.
- O’Donnell, M.J., Chin, S.L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M.J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G.J., Dans, A. L., Elsayed, A., Avezum, A., Mondo, C., Diener, H.-C., Ryglewicz, D., Czlonkowska, A., Pogosova, N., Weimar, C., Iqbal, R., Diaz, R., Yusuf, K., Yusufali, A., Oguz, A., Wang, X., Penaherrera, E., Lanás, F., Ogah, O.S., Ogunniyi, A., Iversen, H.K., Malaga, G., Rumboldt, Z., Oveisgharan, S., Al Hussain, F., Magazi, D., Nilanont, Y., Ferguson, J., Pare, G., Yusuf, S., 2016. Global and regional effects of

- potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 388 (10046), 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2).
- Orioli, R., Antonucci, C., Scortichini, M., Cerza, F., Marando, F., Ancona, C., Manes, F., Davoli, M., Michelozzi, P., Forastiere, F., Cesaroni, G., 2019. Exposure to residential greenness as a predictor of cause-specific mortality and stroke incidence in the rome longitudinal study. *Environ. Health Perspect.* 127 (2), 027002. <https://doi.org/10.1289/EHP2854>.
- Pereira, G., Foster, S., Martin, K., Christian, H., Boruff, B.J., Knuijan, M., Giles-Corti, B., 2012. The association between neighborhood greenness and cardiovascular disease: an observational study, 466. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-466>.
- R Core Team, 2020. R: A language and environment for statistical computing.
- Rook, G.A., 2013. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* <https://doi.org/10.1073/pnas.1313731110>.
- Scheers, H., Jacobs, L., Casas, L., Nemery, B., Nawrot, T.S., 2015. Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke: Meta-Analytical Evidence. *Stroke* 46, 3058–3066. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009913>.
- Sistema de Vigilancia de Calidad del Aire, 2020. Datos de calidad del aire [WWW Document]. URL <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/evaluacion-datos/datos/Default.aspx> (accessed 8.5.21).
- Sørensen, M., Lühndorf, P., Ketzel, M., Andersen, Z.J., Tjønneland, A., Overvad, K., Raaschou-Nielsen, O., 2014. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ. Res.* 133, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.011>.
- Stafoggia, M., Bellander, T., Bucci, S., Davoli, M., de Hoogh, K., de’ Donato, F., Gariazzo, C., Lyapustin, A., Michelozzi, P., Renzi, M., Scortichini, M., Shtein, A., Viegi, G., Kloog, I., Schwartz, J., 2019. Estimation of daily PM 10 and PM 2.5 concentrations in Italy, 2013–2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ. Int.* 124, 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.016>.
- Stafoggia, M., Cesaroni, G., Peters, A., Andersen, Z.J., Badaloni, C., Beelen, R., Caracciolo, B., Cyrys, J., de Faire, U., de Hoogh, K., Eriksen, K.T., Fratiglioni, L., Galassi, C., Gigante, B., Havulinna, A.S., Hennig, F., Hilding, A., Hoek, G., Hoffmann, B., Houthuijs, D., Korek, M., Lanki, T., Leander, K., Magnusson, P.K., Meisinger, C., Migliore, E., Overvad, K., Östenson, C.G., Pedersen, N.L., Pekkanen, J., Penell, J., Pershagen, G., Pundt, N., Pyko, A., Raaschou-Nielsen, O., Ranzi, A., Ricceri, F., Sacerdote, C., Swart, W.J.R., Turunen, A.W., Vineis, P., Weimar, C., Weinmayr, G., Wolf, K., Brunekreef, B., Forastiere, F., 2014. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: Results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.* 122, 919–925. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307301>.
- Stockfelt, L., Andersson, E.M., Molnar, P., Gidhagen, L., Segersson, D., Rosengren, A., Barregard, L., Sallsten, G., 2017. Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden. *Environ. Res.* 158, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.036>.
- Tamosiunas, A., Grazuleviciene, R., Luksiene, D., Dedele, A., Reklaitiene, R., Baceviciene, M., Vencloviene, J., Bernotiene, G., Radisauskas, R., Malinauskienė, V., Milinaviciene, E., Bobak, M., Peasey, A., Nieuwenhuijsen, M.J., 2014. Accessibility and use of urban green spaces, and cardiovascular health: Findings from a Kaunas cohort study. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source* 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-20>.
- van Kempen, E., Casas, M., Pershagen, G., Foraster, M., 2018. WHO environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: A summary. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, 1–59. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020379>.
- Verhoeven, J.I., Allach, Y., Vaartjes, I.C.H., Klijn, C.J.M., de Leeuw, F.E., 2021. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet. Heal.* 5, e542–e552. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00145-5/ATTACHMENT/5BB99585-DAC5-4F15-9688-5729F42B8230/MMCL.PDF](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00145-5/ATTACHMENT/5BB99585-DAC5-4F15-9688-5729F42B8230/MMCL.PDF).
- Vivanco-Hidalgo, R.M., Avellaneda-Gómez, C., Dadvand, P., Cirach, M., Ois, Á., Gómez González, A., Rodríguez-Campello, A., de Ceballos, P., Basagaña, X., Zabalza, A., Cuadrado-Godia, E., Sunyer, J., Roquer, J., Wellenius, G.A., 2019a. Association of residential air pollution, noise, and greenspace with initial ischemic stroke severity. *Environ. Res.* 179, 108725. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108725>.
- Vivanco-Hidalgo, R.M., Ribera, A., Abilleira, S., 2019b. Association of Socioeconomic Status With Ischemic Stroke Survival. *Stroke* 50, 3400–3407. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026607>.
- Wafa, H.A., Wolfe, C.D.A., Emmett, E., Roth, G.A., Johnson, C.O., Wang, Y., 2020. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 51, 2418–2427. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029606>.
- WHO, W.H.O., 2016. Urban Green Spaces and Health: a Review of Evidence. WHO Reg. Off. Eur. 80.
- Wilker, E.H., Wu, C.D., McNeely, E., Mostofsky, E., Spengler, J., Wellenius, G.A., Mittleman, M.A., 2014. Green space and mortality following ischemic stroke. *Environ. Res.* 133, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.005>.
- Wolf, K., Hoffmann, B., Andersen, Z.J., Atkinson, R.W., Bauwelinck, M., Bellander, T., Brandt, J., Brunekreef, B., Cesaroni, G., Chen, J., de Faire, U., de Hoogh, K., Fehcht, D., Forastiere, F., Gulliver, J., Hertel, O., Hvidtfeldt, U.A., Janssen, N.A.H., Jørgensen, J.T., Katsouyanni, K., Ketzel, M., Klompaker, J.O., Lager, A., Liu, S., MacDonald, C.J., Magnusson, P.K.E., Mehta, A.J., Nagel, G., Oftedal, B., Pedersen, N. L., Pershagen, G., Raaschou-Nielsen, O., Renzi, M., Rizzuto, D., Rodopoulou, S., Samoli, E., van der Schouw, Y.T., Schramm, S., Schwarze, P., Sigsgaard, T., Sørensen, M., Stafoggia, M., Strak, M., Tjønneland, A., Verschuren, W.M.M.,

Vienneau, D., Weinmayr, G., Hoek, G., Peters, A., Ljungman, P.L.S., 2021. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet. Heal.* 5, e620–e632. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(21\)00195-9](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(21)00195-9).

World Health Organization, 2021. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization.

Yang, B.Y., Hu, L.W., Jalaludin, B., Knibbs, L.D., Markevych, I., Heinrich, J., Bloom, M.S., Morawska, L., Lin, S., Jalava, P., Roponen, M., Gao, M., Chen, D.H., Zhou, Y., Yu, H. Y., Liu, R.Q., Zeng, X.W., Zeeshan, M., Guo, Y., Yu, Y., Dong, G.H., 2020. Association Between Residential Greenness, Cardiometabolic Disorders, and Cardiovascular Disease Among Adults in China. *JAMA Netw. Open* 3, e2017507. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17507>.

Yeager, R., Riggs, D.W., DeJarnett, N., Tollerud, D.J., Wilson, J., Conklin, D.J., O'Toole, T.E., McCracken, J., Lorkiewicz, P., Xie, Z., Zafar, N., Krishnasamy, S.S.,

Srivastava, S., Finch, J., Keith, R.J., DeFilippis, A., Rai, S.N., Liu, G., Bhatnagar, A., 2018. Association between residential greenness and cardiovascular disease risk. *J. Am. Heart Assoc.* 7 <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009117>.

Yuan, S., Wang, J., Jiang, Q., He, Z., Huang, Y., Li, Z., Cai, L., Cao, S., 2019. Long-term exposure to PM2.5 and stroke: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108587>.

Yusuf, S., Joseph, P., Rangarajan, S., Islam, S., Mente, A., Hystad, P., Brauer, M., Kuttly, V. R., Gupta, R., Wielgosz, A., AlHabib, K.F., Dans, A., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Lanas, F., Oguz, A., Kruger, I.M., Diaz, R., Yusuf, K., Mony, P., Chifamba, J., Yeates, K., Kelishadi, R., Yusufali, A., Khatib, R., Rahman, O., Zatonka, K., Iqbal, R., Wei, L., Bo, H., Rosengren, A., Kaur, M., Mohan, V., Lear, S.A., Teo, K.K., Leong, D., O'Donnell, M., McKee, M., Dagenais, G., 2020. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 395, 795–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2).

5.1.1. Material suplementari de l'article 1

Table S1. Baseline characteristics for geocoded vs not geocoded individuals in the study population.

Characteristics	Geocoded n= 3 553 227	Not geocoded n= 2 329 201	p value
Age mean (sd)	47 (18.1)	48 (18.8)	0.001
Female (n, %)	1 829 556 (51.49)	1 188 709 (51.03)	0.001
Hypertension (n, %)	711 356 (20.02)	466 304 (20.01)	0.8
Diabetes Mellitus (n, %)	235 934 (6.64)	151 903 (6.52)	0.001
Dyslipidaemia (n, %)	886 174 (24.94)	566 779 (24.33)	0.001
Obesity (n, %)	730 543 (20.56)	446 365 (19.16)	0.001
Smoking status (n, %)			
Non-smoker	2 562 587 (72.12)	1 732 497 (74.38)	0.001
Current smoker	626 433 (17.63)	378 871 (16.27)	
Ex-smoker	364 205 (10.25)	217 833 (9.35)	
Atrial Fibrillation (n, %)	69 943 (1.96)	45 834 (1.96)	0.87
Individual Socioeconomic Status (n, %)			
High income	25 228 (0.71)	18 777 (0.80)	0.001
Middle-High income	936 986 (26.37)	641 351 (27.54)	
Low income	2 391 322 (67.30)	1 519 339 (65.23)	
Mutualist	56 496 (1.59)	64 257 (2.76)	
Exempt	143 195 (4.03)	85 477 (3.67)	
Ischemic Stroke at the end of the follow-up (n, %)	18 121 (0.51)	11 949 (0.51)	0.22

Table S2. HR and 95% CI of annual PM_{2.5}, NO₂, BC, and NDVI in relation to ischemic stroke for the sequentially adjusted single-exposure models.

	PM _{2.5} per 5g/m ³	NO ₂ per 10µg/m ³	BC per µg/m ³	NDVI
Model 1	0.98 (0.93, 1.03)	1.02 (1, 1.03)	0.95 (0.91, 1)	0.81 (0.67, 0.97)
Model 2	1 (0.95, 1.06)	1.03 (1.01, 1.05)	0.99 (0.95, 1.04)	0.81 (0.68, 0.97)
Model 3	1.04 (0.99, 1.1)	1.04 (1.03, 1.06)	1.05 (1, 1.1)	0.84 (0.7, 1)
Model 4	1.05 (0.97, 1.15)	1.03 (0.99, 1.06)	1 (0.92, 1.09)	0.93 (0.76, 1.15)
	PM_{2.5} per IQR	NO₂ per IQR	BC per IQR	NDVI per IQR
Model 3	1.02 (1.1-0.05)	1.08 (1.05-1.12)	1.03 (1.1-0.07)	0.98 (0.95-1)

Model 1, adjusted for age (fitted as a penalized spline) and gender; Model 2, Model 1, plus smoking status, and the individual socioeconomic status; Model 3, Model 2 plus area-level socioeconomic status; and Model 4, Model 3 plus a random intercept by healthcare area. IQR for PM_{2.5} (2.39), NO₂ (18.07), BC (0.7), NDVI (0.14)

Table S3. HR and 95% CI of annual PM_{2.5}, NO₂, BC, and NDVI in relation to ischemic stroke accounting for cardiometabolic risk factors.

	PM _{2.5} per 5g/m ³	NO ₂ per 10µg/m ³	BC per µg/m ³	NDVI
Model 3	1.04 (0.99, 1.10)	1.04 (1.03, 1.06)	1.05 (1, 1.10)	0.84 (0.70, 1)
Hypertension	1.04 (0.99, 1.10)	1.04 (1.02, 1.06)	1.05 (1.00, 1.11)	0.84 (0.70, 1.01)
Diabetes Mellitus	1.03 (0.98, 1.09)	1.04 (1.02, 1.06)	1.04 (0.99, 1.09)	0.85 (0.71, 1.02)
Obesity	1.04 (0.98, 1.09)	1.04 (1.02, 1.06)	1.04 (1.00, 1.09)	0.85 (0.71, 1.01)
Atrial fibrillation	1.04 (0.98, 1.10)	1.04 (1.03, 1.06)	1.05 (1, 1.10)	0.84 (0.70, 1.01)

Estimates from Model 3 including each cardiometabolic factor at a time.

Table S4. HR and 95% CI for bi-exposure models in relation to ischemic stroke.

Model	Term	Estimates
NO ₂ & PM _{2.5}	PM _{2.5}	0.9 (0.83, 0.97)
	NO ₂	1.07 (1.04, 1.1)
NO ₂ & BC	NO ₂	1.08 (1.05, 1.11)
	BC	0.89 (0.83, 0.96)
NO ₂ & NDVI	NO ₂	1.05 (1.03, 1.07)
	NDVI	1.03 (0.84, 1.26)
PM _{2.5} & BC	PM _{2.5}	1 (0.91, 1.09)
	BC	1.05 (0.97, 1.14)
PM _{2.5} & NDVI	PM _{2.5}	1.02 (0.96, 1.09)
	NDVI	0.87 (0.7, 1.09)
BC & NDVI	BC	1.03 (0.98, 1.09)
	NDVI	0.9 (0.73, 1.1)

HRs are reported as fixed increments of 5 µg/m³ for PM_{2.5} and as fixed increments of 10 µg/m³ for NO₂. HRs for BC and NDVI are shown per unit. Estimates from Model 3.

Table S5. Multiplicative interaction between air pollutants and NDVI.

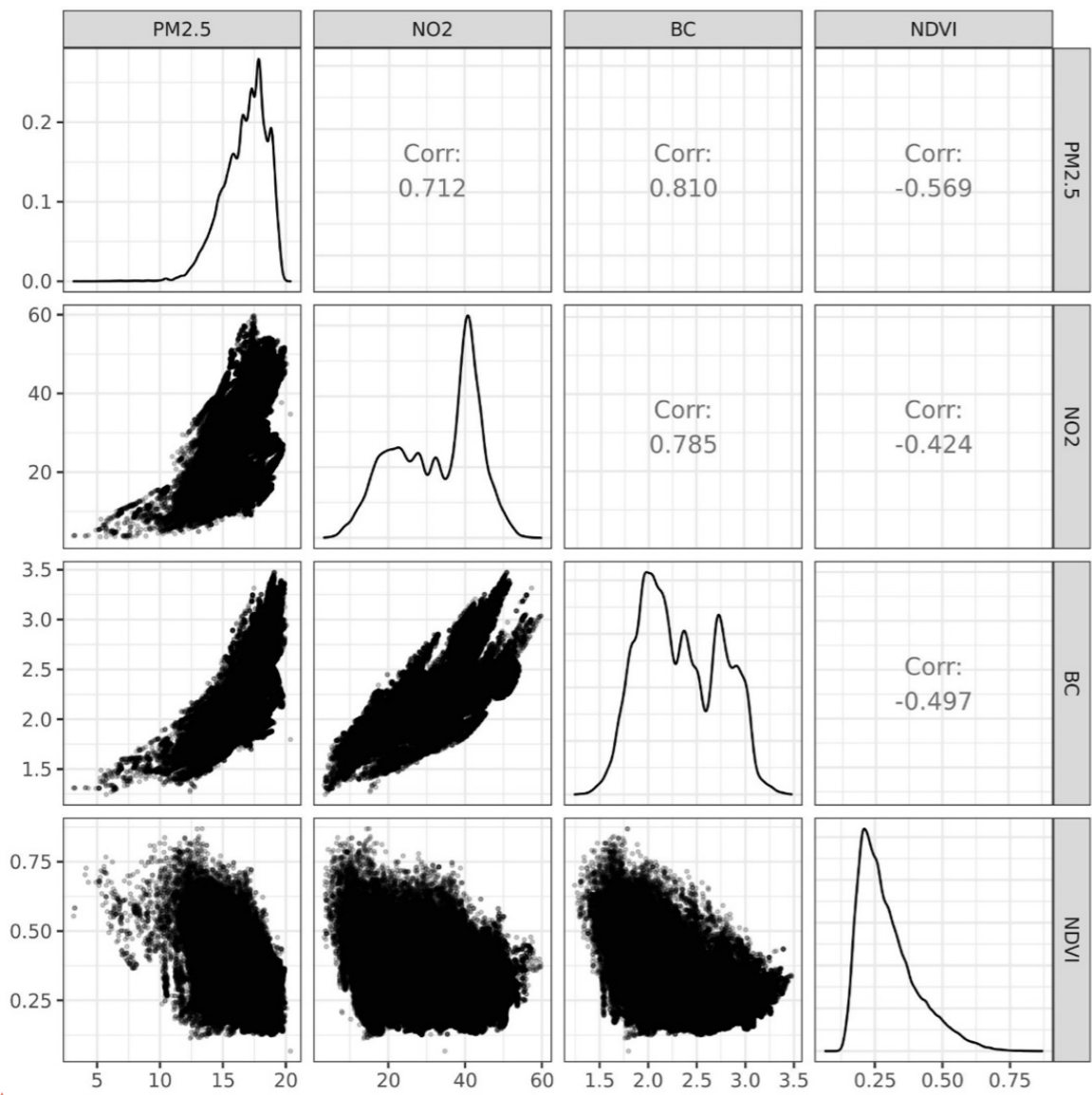
Air pollutant	Variable	(Log) HR	P-value
PM _{2.5}	PM _{2.5}	0 (-0.02, 0.03)	0.68
	NDVI	-0.01 (-0.04, 0.01)	0.37
	PM _{2.5} :NDVI	0.01 (-0.01, 0.02)	0.42
NO ₂	NO ₂	0.05 (0.02, 0.07)	0.00
	NDVI	0.01 (-0.01, 0.03)	0.36
	NO ₂ :NDVI	0.02 (0, 0.04)	0.08
BC	BC	0.02 (-0.01, 0.04)	0.13
	NDVI	0 (-0.02, 0.03)	0.72
	BC:NDVI	0.03 (0.01, 0.05)	0.00

Estimates from Model 3

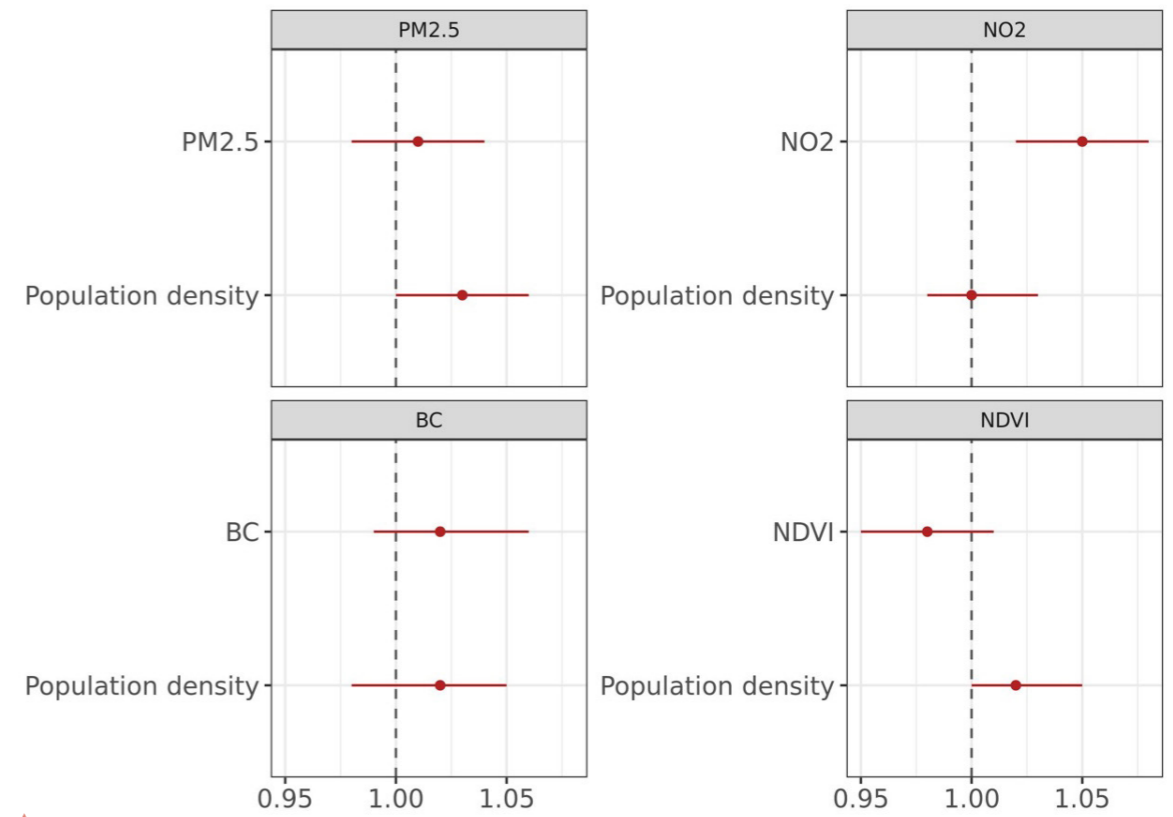
Table S6. HR and 95% CI of annual PM_{2.5}, NO₂, BC, and NDVI in relation to ischemic stroke according to subgroups.

	PM2.5 per 5g/m ³	NO2 per 10µg/m ³	BC per µg/m ³	NDVI
Overall	1.04 (0.98, 1.09)	1.04 (1.02, 1.06)	1.04 (1, 1.09)	0.85 (0.71, 1.01)
Above 65yo	1.03 (0.97, 1.09)	1.04 (1.02, 1.06)	1.04 (0.98, 1.1)	0.87 (0.71, 1.08)
Below 65 yo	1.05 (0.94, 1.17)	1.04 (1.01, 1.08)	1.04 (0.95, 1.15)	0.82 (0.57, 1.17)
Low SES	1.04 (0.98, 1.11)	1.05 (1.03, 1.07)	1.07 (1.01, 1.12)	0.89 (0.73, 1.1)
Middle-High SES	1.02 (0.9, 1.15)	1.02 (0.98, 1.06)	0.97 (0.87, 1.07)	0.74 (0.49, 1.12)
Smoker	1.02 (0.89, 1.18)	1.02 (0.97, 1.07)	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.67, 1.78)
Non-smoker	1.03 (0.97, 1.1)	1.04 (1.02, 1.07)	1.05 (0.99, 1.11)	0.83 (0.67, 1.02)

Estimates from Model 3. SES: individual socioeconomic status



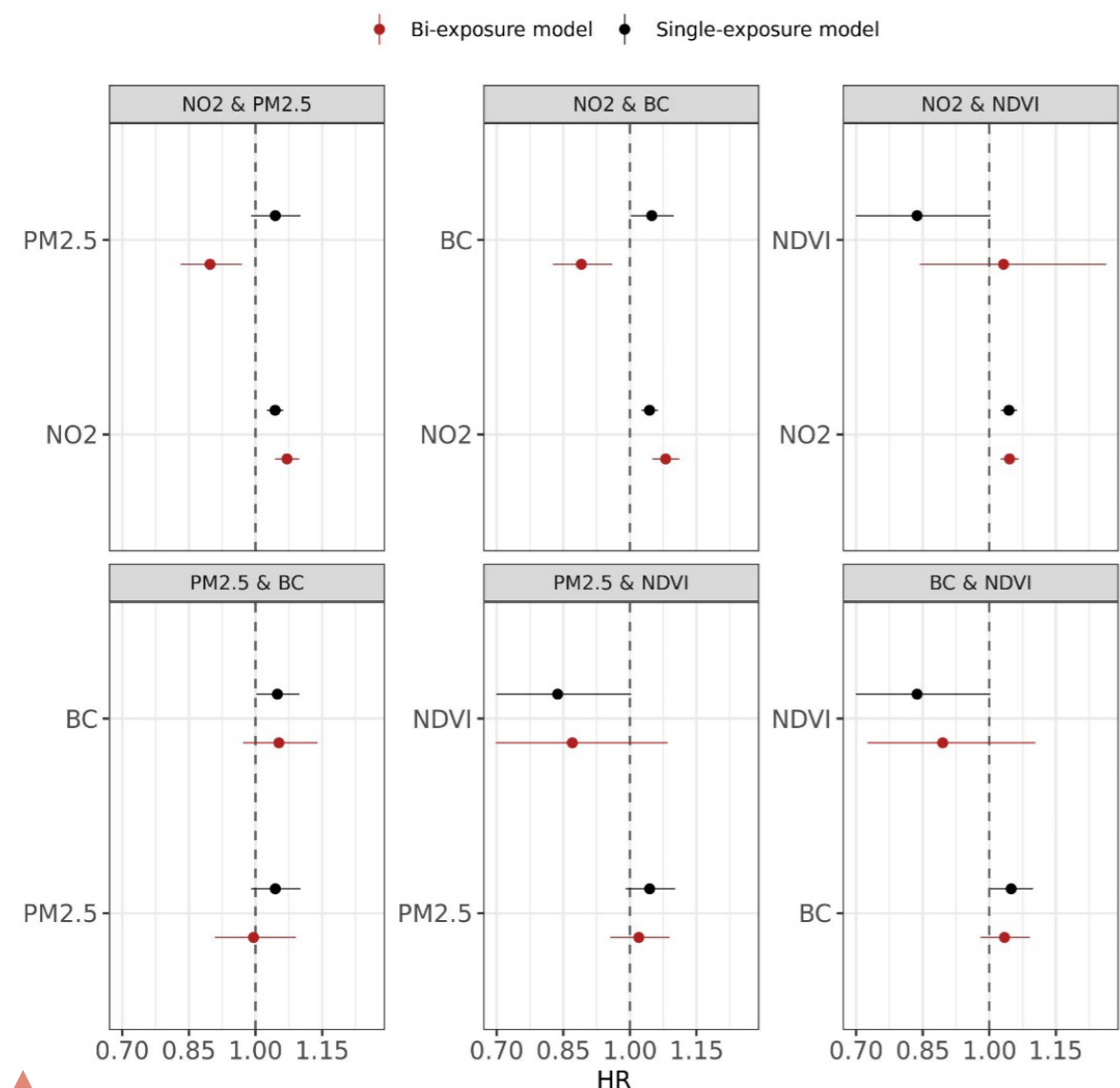
▲ Figure S1. Density plots and Pearson's correlations for PM_{2.5}, NO₂, BC, and NDVI



▲ Figure S2. Hazard ratios and 95% CI including population density at the ABS level

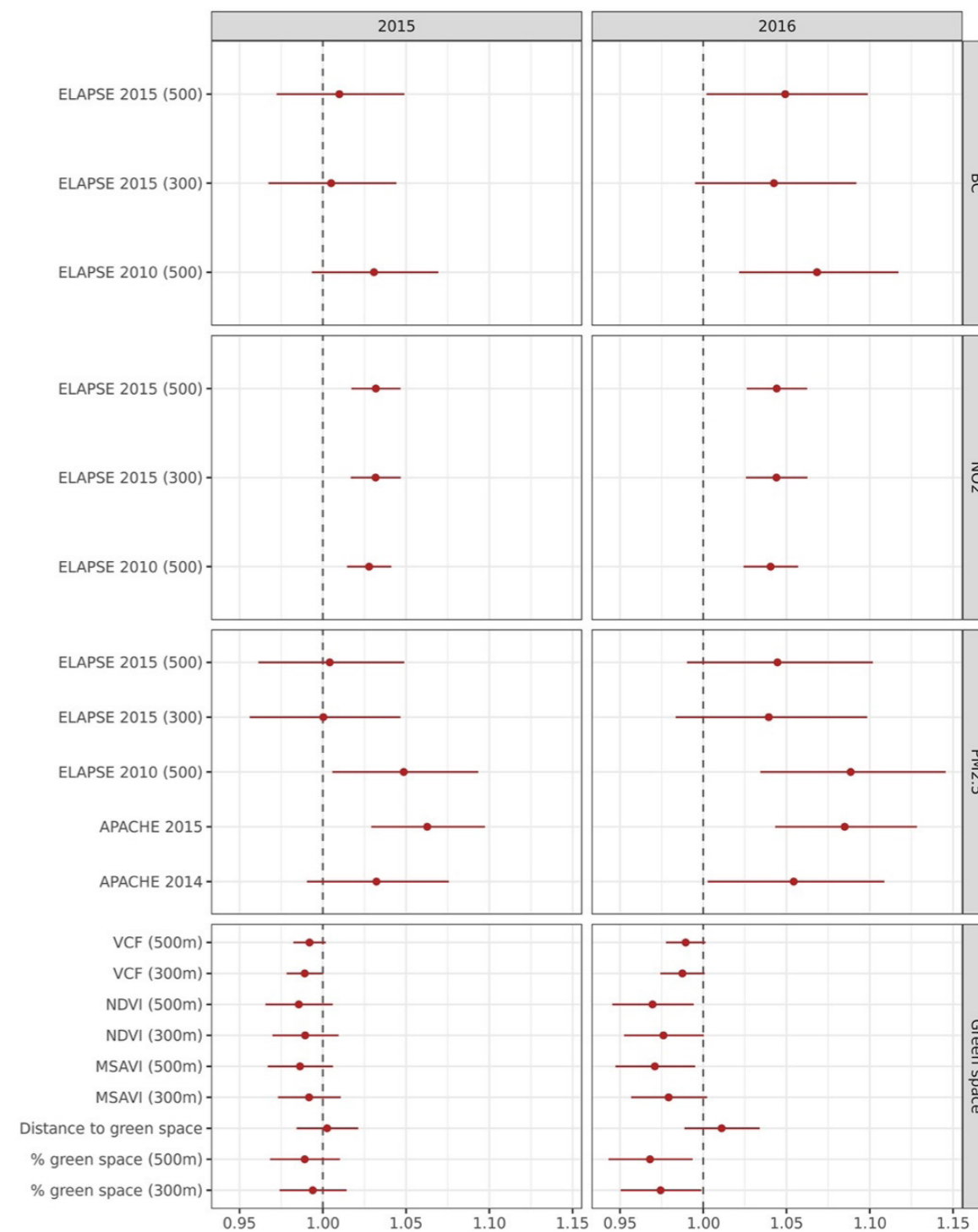
The point-estimates are represented by dots and their 95% confidence intervals as horizontal lines. Estimates from Model 3.

ABS: primary care service area.



▲ **Figure S3. Hazard ratios and 95% CI for bi-exposure models**

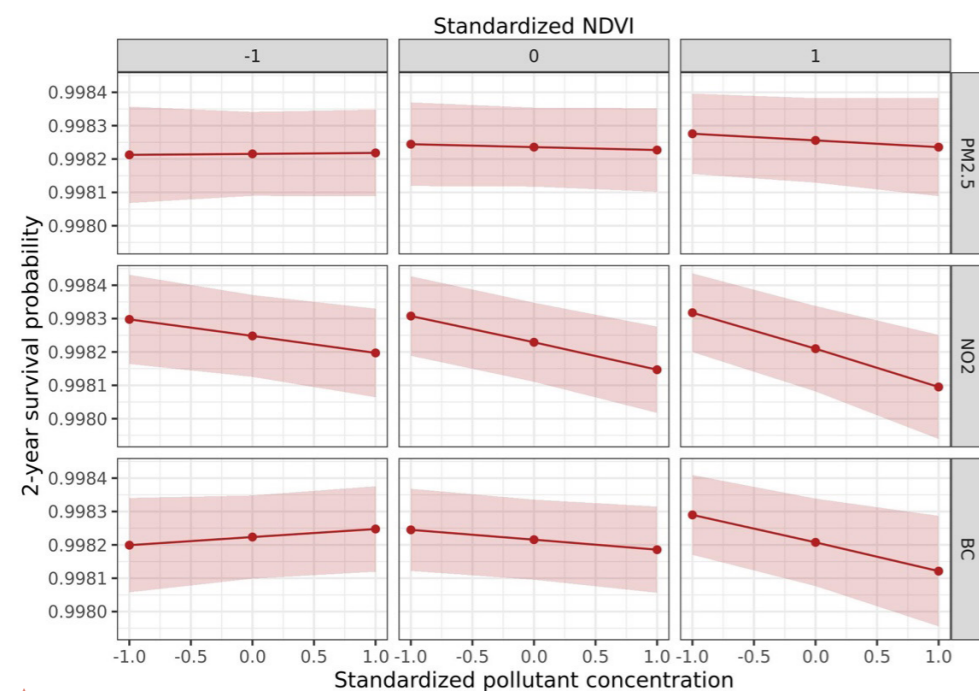
The point-estimates are represented by dots and their 95% confidence intervals as horizontal lines. Estimates from Model 3.



▲ **Supplemental Figure S4. Hazard ratios and 95% CI for exposure estimates in sensitivity analysis including different exposure metrics and follow-up periods.**

The point-estimates are represented by dots and their 95% confidence intervals as horizontal lines. Estimates from Model 3. The 2015 column refers to start of follow-up on 1 Jan 2015 (3 606 327 participants included in the cohort analysis and followed during a 3-years period; 5 208 IS cases were detected during 1st Jan, 2015 to 31st December, 2015); 2016 column refers to start of follow-up 1 Jan 2016. Exposure metrics derived from ELAPSE models for 2010 (ELAPSE 2010), ELAPSE models for 2015 at 300m

and 500m buffer size (ELAPSE 2015), and the annual mean exposures derive from the APACHE models for 2015 and the 2014–2015 period (APACHE 2015 and APACHE 2014–2015, respectively). IS, ischemic stroke; VCF, Vegetation Continuous Fields; NDVI, normalized Difference Vegetation Index; MSAVI, Modified Soil-adjusted Vegetation Index.



Supplemental Figure S5. Triptych plot with the predicted 2-year survival probability for three different standardized values of the air pollutants at three different standardized values of NDVI.

5.2. Article 2

Association of residential air pollution, noise, and greenspace with initial stroke severity.

Vivanco-Hidalgo, R.M., Avellaneda-Gómez, C., Dadvand, P., Cirach, M., Ois, Á., Gómez-González, A., Rodríguez-Campello, A., de Ceballos, P., Basagaña, X., Zabalza, A., Cuadrado-Godia, E., Sunyer, J., Roquer, J., Wellenius, G.A.

Environ.Res. 2019. 179, 108725. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108725>



Association of residential air pollution, noise, and greenspace with initial ischemic stroke severity.

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo^{a,*}, Carla Avellaneda-Gómez^{a,b}, Payam Dadvand^{c,d}, Marta Cirach^c, Ángel Ois^a, Alejandra Gómez González^a, Ana Rodríguez-Campello^a, Pablo de Ceballos^a, Xavier Basagaña^{c,d,e}, Ana Zabalza^a, Elisa Cuadrado-Godia^a, Jordi Sunyer^{c,d,e}, Jaume Roquer^{a,**}, Gregory A. Wellenius^f

^a Hospital del Mar Medical Research Institute, C/DrAiguader 88, CP08003, Barcelona, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^c Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), C/DrAiguader 88, CP08003, Barcelona, Spain

^d Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

^e CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

^f Department of Epidemiology, Brown University School of Public Health, Providence, RI 02912, USA

ARTICLE INFO

Keywords:
Ischemic Stroke
Air pollution
Noise
Greenspace

ABSTRACT

Background and Purpose: A number of environmental risk factors of acute ischemic stroke have been identified, but few studies have evaluated the influence of the outdoor environment on stroke severity. We assessed the association of residential ambient fine particulate matter air pollution (PM_{2.5}), noise, and surrounding greenspace with initial stroke severity.

Methods: We obtained data on patients hospitalized with acute ischemic stroke from a hospital-based prospective stroke register (2005–2014) in Barcelona. We estimated residential PM_{2.5} based on an established land use regression model, greenspace as the average satellite-based Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) within a 300 m buffer of the residence, and daily (*Lday*), evening (*Levening*), night (*Lnight*) and average noise (*Lden*) level at the street nearest to the residential address using municipal noise models. Stroke severity was assessed at the time of hospital presentation using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). We used logistic regression and binomial models to evaluate the associations of PM_{2.5}, greenspace, and noise with initial stroke severity adjusting for potential confounders.

Results: Among 2761 patients, higher residential surrounding greenspace was associated with lower risk of severe stroke (OR for NIHSS > 5, 0.75; 95% CI: 0.60–0.95), while, living in areas with higher *Lden* was associated with a higher risk of severe stroke (OR, 1.30; 95% CI: 1.02–1.65). PM_{2.5} was not associated with initial stroke severity.

Conclusions: In an urban setting, surrounding greenspace and traffic noise at home are associated with initial stroke severity, suggesting an important influence of the built environment on the global burden of ischemic stroke.

Source of funding

The study was funded by the Spanish Ministry of Economy through the Carlos III Health Institute (ISCIII-FISFEDER-ERDFPI15/00445), the

Spanish Ministry of Health (Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III FEDER, RD16/0019/0002. INVICTUS-PLUS), and grant number R01-ES020871 from the National Institute of Environmental Health Science (NIEHS, NIH). Payam Dadvand is funded

* Corresponding author. C/ Doctor Aiguader 88, Barcelona, Spain.

** Corresponding author. C/ Doctor Aiguader 88, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: rvivanco@imim.es (R.M. Vivanco-Hidalgo), cavellaneda@parcdesalutmar.cat (C. Avellaneda-Gómez), payam.dadvand@isglobal.org (P. Dadvand), marta.cirach@isglobal.org (M. Cirach), aois@parcdesalutmar.cat (Á. Ois), 60558@parcdesalutmar.cat (A. Gómez González), 92269@parcdesalutmar.cat (A. Rodríguez-Campello), PDeCeballos@parcdesalutmar.cat (P. de Ceballos), xavier.basagana@isglobal.org (X. Basagaña), anazabalza@gmail.com (A. Zabalza), ecuadrado@parcdesalutmar.cat (E. Cuadrado-Godia), jordi.sunyer@isglobal.org (J. Sunyer), jroquer@parcdesalutmar.cat (J. Roquer), gregory_wellenius@brown.edu (G.A. Wellenius).

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108725>

Received 30 May 2019; Received in revised form 10 August 2019; Accepted 4 September 2019

Available online 05 September 2019

0013-9351/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

by a Ramón y Cajal fellowship (RYC-2012-10995) awarded by the Spanish Ministry of Economy and Finance.

The contents of this report are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the sponsoring institutions.

1. Introduction

Ischemic stroke is a leading cause of death and disability in both high-income countries and worldwide (Global et al., 2017), and the overall disability attributable to stroke (102 million disability-adjusted life-years globally in 2010) is expected to increase over the next few decades (Feigin et al., 2010). Therefore, there is a need to improve the understanding of factors related to the burden of stroke.

It is well-established that initial severity of a stroke episode is an important predictor of the level of disability among stroke survivors (Adams et al., 1999). Previous studies have described factors that have been associated with initial ischemic stroke severity, including prevalent classical cardiovascular (CV) risk factors, location of the vascular occlusion, size of the thrombus, and stroke etiology, showing that diabetes and hypertension, central occlusions, thrombus > 5 mm, and cardioembolic etiology predict more severe ischemic strokes (Cuadrado-Godia et al., 2013; Fischer et al., 2005; Hong et al., 2013; Marder et al., 2006).

A number of studies have demonstrated an association between the physical environment near the home and risk of incident stroke. For example, exposure to ambient fine particulate matter (PM) air pollution (PM < 2.5 μm in diameter [PM_{2.5}]) has been associated with an increased risk of hospitalization for ischemic stroke (Wellenius et al., 2005, 2012; Scheers et al., 2015; Huang et al., 2016). Moreover, environmental noise (especially traffic road noise) has been related to risk of incident cardiovascular events (mainly ischemic heart disease, but also with stroke) (Kempen et al., 2018; Cai et al., 2018). Conversely, living in neighborhoods with more greenspace (i.e., vegetation) has been linked with lower stroke mortality (Wilker et al., 2014; Vienneau et al., 2017).

Interestingly, modifiable characteristics of the social and physical environment have also been associated with initial stroke severity. For example higher socioeconomic status has been linked to lower stroke severity (Rey et al., 2011). Some studies have examined the effect of air pollutants and initial stroke severity, but with contradictory results (Maheswaran et al., 2016a; Wing et al., 2017). We are not aware of any studies considering whether stroke severity is related to either traffic noise or greenspace at the home.

Accordingly, the aim of this study was to assess the association of residential air pollution (PM_{2.5}), road traffic noise and surrounding greenspace with initial stroke severity in patients with acute ischemic stroke. We hypothesized that air pollutants and noise would negatively influence initial ischemic stroke severity whereas exposure to greenspace would be associated with less severe strokes.

2. Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

We performed a cross-sectional analysis of the association between residential levels of different environmental factors and initial ischemic stroke severity among patients hospitalized with ischemic stroke. The information regarding environmental and sociodemographic factors was assessed retrospectively at the time of hospital presentation.

2.1. Study design and population

The BASICMAR database (Roquer et al., 2008) is an ongoing prospective register of patients with acute stroke (first episode and recurrence) at University Hospital del Mar, a tertiary public hospital serving

an estimated 339,196 residents of two districts (Ciutat Vella and Sant Martí) of the City of Barcelona. Register data are obtained during the index hospital admission from patients, caregivers, relatives, and/or prior medical records. From this database, we identified 2786 patients admitted with an episode of acute ischemic stroke (excluding in-hospital strokes, hemorrhagic strokes, and transient ischemic attacks) between January 1, 2005, and December 31, 2014. All patients included in the register were evaluated by a vascular neurologist, with a complete neurovascular examination including imaging studies and diagnostic tests that confirm the diagnosis of acute ischemic stroke. Demographic data and the following vascular risk factors (based on their presence during the index admission, a prior physician diagnosis or need for medical treatment) were recorded from the BASICMAR database: arterial hypertension (evidence of at least two blood pressure measurements > 140/90 mmHg recorded on different days before stroke onset); diabetes (fasting serum glucose level ≥ 7.0 mmol/L); hyperlipidemia (serum cholesterol levels > 220 mg/dL or triglyceride levels > 200 mg/dL); atrial fibrillation (AF) confirmed by an ECG performed during admission, previous ischemic heart disease (IHD), defined as previous history of angina pectoris or myocardial infarction; smoking habit; before stroke onset.

2.2. Environmental and socioeconomic data

Patient addresses were geocoded using information from the Cartographic Institute of Catalonia (ICC). Assessment of spatiotemporal exposure was based on a land use regression (LUR) modeling framework developed in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) study (Beelen et al., 2014). Following the ESCAPE protocol, measurement sites for PM_{2.5} were selected. These sites included both traffic and background locations, and represented the gradient of various land use, emission sources, and traffic characteristics. Three 2-week monitoring campaigns were conducted in 2009 during different seasons. Estimates were adjusted using data from an ESCAPE background monitor to account for temporal trends in pollutants between 2009 and the study period (2005–2014) (Cesaroni et al., 2012; Eeftens et al., 2011). GIS (Geographic Information System) data on land uses, traffic indicators, population density, and geographic description of study area were obtained to create potential predictor variables. Multiple linear regression models were constructed following the ESCAPE supervised forward selection protocol using annual average concentrations obtained from the sampling campaign as outcomes. The adjusted R² of the final LUR models ranged from 0.71 to 0.85 for the different pollutants, and the cross-validation R² ranged from 0.65 to 0.82.

Noise exposure was estimated using Barcelona's municipal strategic noise map (2012) (Tel, 2017). This map follows the recommendations and guidelines of the European Environmental Agency. Exposure to noise (mainly road traffic noise in the study area) was defined as the following four indexes within 50 m and 250 m of each home address: L_{day} (from 7 a.m. to 9 p.m.), L_{evening} (from 9 p.m. to 11 p.m.), L_{night} (from 11 p.m. to 7 a.m.) and L_{den} (Day-evening-night-weighted). The L_{day}, L_{evening} and L_{night} indexes are A-weighted sound levels, determined over the corresponding day, evening and night periods. L_{den} indicator is an average sound pressure level over all days, evenings and nights in a year. Index values (dB) at the street nearest to each participant's residential address were assigned to that participant.

To characterize residential surrounding greenspace, we used the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) derived from the Landsat 8 Operational Land Imager (OLI) sensor data at 30 m × 30 m resolution. Given that the maximum vegetation in our study region occurs in the spring and autumn months, the Landsat image from April 16, 2013 was selected in order to maximize the contrast in exposure (Dadvand et al., 2012). The findings of our previous studies support the stability of the NDVI spatial contrast over years in the study region (Dadvand et al., 2012). Usually, areas of barren rock, sand, or snow

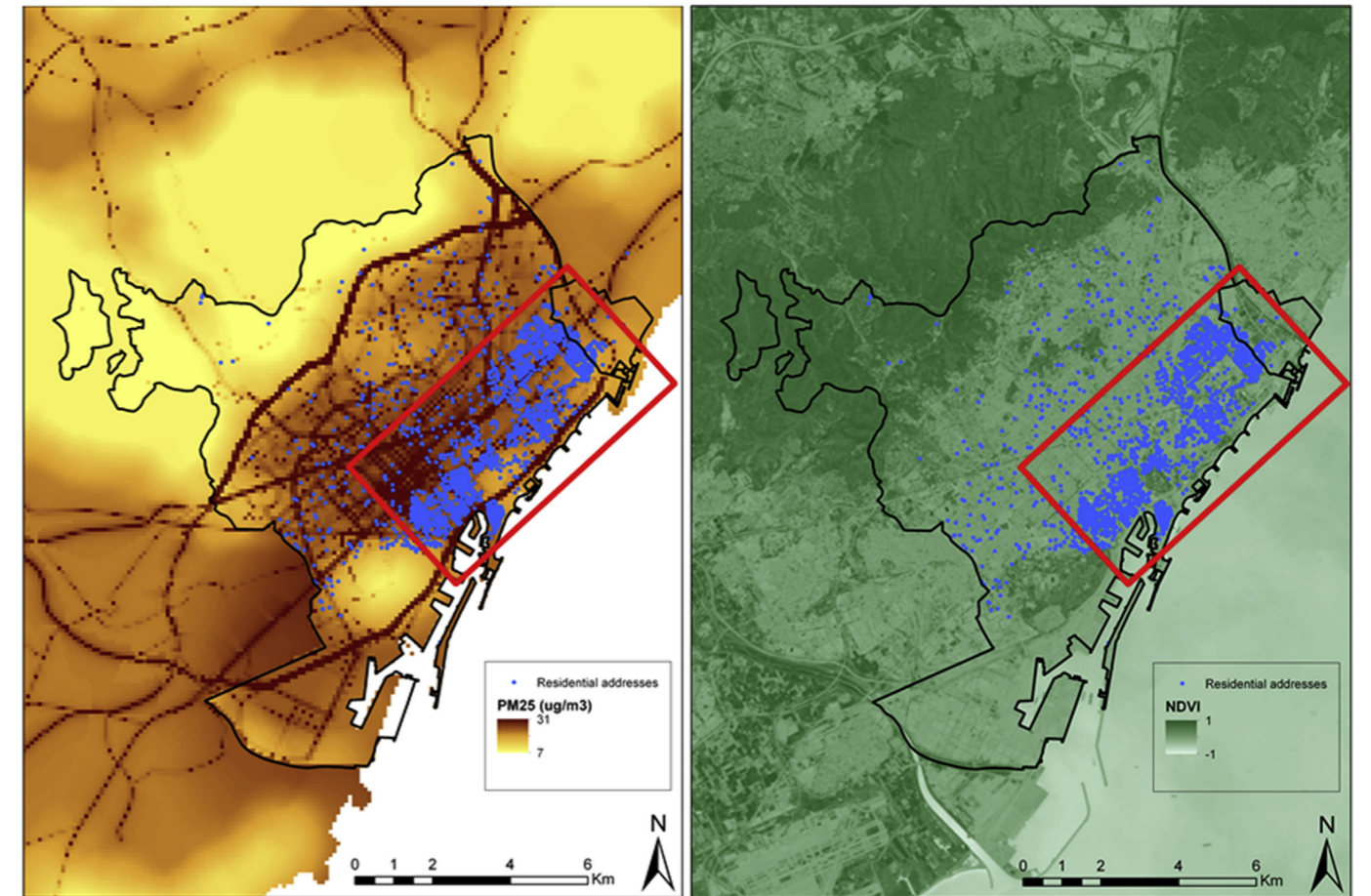


Fig. 1. Map of the city of Barcelona. The red square outlines the two districts assessed. Blue dots represent patients. Intensity of brown color depicts PM_{2.5} concentration (corresponding to the standard road map) and the intensity of green color, NDVI concentration. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

usually show very low NDVI values (< 0.1) and sparse vegetation such as grasslands result in moderate NDVI values (0.2–0.5). Residential surrounding greenspace was quantified as the average NDVI within 100, 300, and 500 m around each participant's residential geocoded address.

Fig. 1 represents a map of the city of Barcelona where intensity of brown color depicts PM_{2.5} concentration (corresponding to the standard road map) and the intensity of green color, NDVI concentration.

Urban Vulnerability Index is a measure of neighborhood socioeconomic status (NSS) at the census tract level (median area of 0.08 km² for the study area) based on 21 indicators of urban vulnerability grouped into four themes: sociodemographic vulnerability (five indicators), socioeconomic vulnerability (six indicators), housing vulnerability (five indicators), and subjective perception of vulnerability (five indicators) (Atlas of urban vulnerabil, 2012). This measure of NSS has been widely used in previous studies and has showed strong correlations with individual socioeconomic status indicators such as “temporary employment”, “unskilled work” and “illiteracy” (Bosch de Basea et al., 2018; Valentin et al., 2018).

2.3. Stroke severity outcome

The primary outcome for this analysis was initial stroke severity measured by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS; 0–42) score, considering the higher the score, the greater the stroke severity. The NIHSS is a 15-item neurologic examination stroke scale used to evaluate the effect of stroke on the levels of consciousness, language, neglect, visual-field loss, extraocular movement, motor

strength, ataxia, dysarthria, and sensory loss. A trained observer rates the patient's ability to answer questions and perform activities. Ratings for each item are scored with 3–5 grades with 0 as normal, and there is an allowance for untestable items (see Supplementary material). Moderate to severe stroke was defined as NIHSS score > 5 based on previous studies (Adams et al., 1999; Khatri et al., 2015; Sandercock et al., 2012). The NIHSS score was assessed by the neurologist in charge once the patient arrived at the emergency room and every score was recorded from the BASICMAR database.

2.4. Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of the sociodemographic and clinical variables calculating percentages for categorical variables and mean with corresponding standard deviations (or median with interquartile range in case of not normally distributed) for quantitative variables.

We considered all the environmental exposure variables (air pollutant concentration PM_{2.5}, every noise indicator- L_{day}, L_{evening}, L_{night} and L_{den}- and average NDVI for 100, 300 and 500 m) modeled as quartiles for the main analysis. Analysis considering all the exposure variables modeled as linear continuous (interquartile range increments) were also performed.

We used logistic and negative binomial regression models to evaluate the association between PM_{2.5}, traffic noise, greenspace and severity (considered either as dichotomously NIHSS score > 5 and as continuous variable). We modeled each association for each environmental factor as follows: a) Model 1, adjusted for age, sex, smoking, and

5.2.1. Material suplementari de l'article 2

Table A1. Results of logistic and binomial models of the association between exposure to NDVI 100 and 500 meters and stroke severity.

Exposure	Model 1		Model 2	
	Dichotomous NIHSS >5 OR (95% CI)	Continuous NIHSS B Coefficient (95% CI)	Dichotomous NIHSS >5 OR (95% CI)	Continuous NIHSS B Coefficient (95% CI)
Residential surrounding greenspace				
NDVI_100				
Q2	0.88 (0.71-1.10)	-0.04 (-0.14-0.05)	0.88 (0.70-1.10)	-0.04 (-0.13-0.05)
Q3	0.83 (0.67-1.04)	-0.06 (-0.15-0.03)	0.83 (0.66-1.05)	-0.06 (-0.16-0.03)
Q4	0.79 (0.62-0.98)	-0.07 (-0.16-0.02)	0.79 (0.63-0.98)	-0.07 (-0.17-0.01)
NDVI_500				
Q2	1.02 (0.81-1.30)	0.05 (-0.04-0.15)	1.06 (0.84-1.35)	0.06 (-0.03-0.16)
Q3	0.76 (0.60-0.95)	-0.07 (-0.17-0.02)	0.80 (0.63-0.99)	-0.06 (-0.16-0.03)
Q4	0.72 (0.58-0.91)	-0.09 (-0.18-0.01)	0.73 (0.60-0.91)	-0.09 (-0.19-0.00)

Table A2 Results of logistic and binomial regression multienvironmental model of the association between exposure to environmental factors (air pollution, Lden road traffic noise and greenspace) and stroke severity.

a. For NDVI 100 meters

Exposure	Model 3	
	Dichotomous NIHSS >5 OR (95% CI)	Continuous NIHSS B Coefficient (95% CI)
Air pollutant concentration		
Annual PM _{2.5}		
Q2	0.98 (0.78-1.23)	-0.02 (-0.12-0.07)
Q3	0.89 (0.71-1.12)	-0.01(-0.10-0.08)
Q4	0.97(0.76-1.22)	-0.02 (-0.12-0.07)
Road traffic noise		
Lden		
Q2	1.04 (0.84-1.30)	0.05 (-0.03-0.14)
Q3	1.16 (0.90-1.48)	0.09 (-0.01-0.19)
Q4	1.27 (0.99-1.62)	0.09 (-0.01-0.19)

Residential surrounding greenspace		
NDVI_100		
Q2	0.87 (0.70-1.09)	-0.04 (-0.14-0.05)
Q3	0.84 (0.67-1.05)	-0.06 (-0.16-0.02)
Q4	0.80 (0.63-0.99)	-0.08 (-0.18-0.01)

B. For NDVI 500 meters

Exposure	Model 3	
	Dichotomous NIHSS >5 OR (95% CI)	Continuous NIHSS B Coefficient (95% CI)
Air pollutant concentration		
Annual PM _{2.5}		
Q2	0.96 (0.76-1.21)	-0.03 (-0.13-0.06)
Q3	0.88 (0.70-1.11)	-0.01 (-0.11-0.08)
Q4	0.93 (0.74-1.18)	-0.03 (-0.13-0.06)
Road traffic noise		
Lden		
Q2	1.04 (0.84-1.30)	0.05 (-0.03-0.14)
Q3	1.15 (0.90-1.47)	0.08 (-0.02-0.18)
Q4	1.18 (0.74-1.18)	0.05 (-0.04-0.16)
Residential surrounding greenspace		
NDVI_500		
Q2	1.04 (0.82-1.32)	0.06 (-0.03-0.16)
Q3	0.79 (0.62-1.00)	-0.07 (-0.14-0.03)
Q4	0.72 (0.57-0.92)	-0.09 (-0.19-0.00)

Table A3 Results of logistic and binomial models of the association between exposure to NDVI 100 and 500 meters (modeled as continuous, IQR) and stroke severity.

Exposure	Model 1		Model 2	
	Dichotomous NIHSS >5	Continuous NIHSS	Dichotomous NIHSS >5	Continuous NIHSS
	OR (95% CI)	B Coefficient (95% CI)	OR (95% CI)	B Coefficient (95% CI)
Air pollutant concentration				
Annual pm25	1.00 (0.90-1.12)	-0.02 (-0.07-0.02)	0.98 (0.87-1.09)	-0.03(-0.08-0.02)
Road traffic noise				
LDay	1.14 (1.01-1.30)	0.51 (0.001-0.10)	1.13 (1.004-1.30)	0.05 (-0.02-0.10)
LEvening	1.13 (1.03-1.25)	0.04 (-0.001-0.08)	1.13 (1.02-1.28)	0.04 (-0.003-0.08)
LNight	1.14 (1.03-1.30)	0.04 (-0.01-0.08)	1.14 (1.02-1.27)	0.04 (-0.01-0.08)
Lden	1.16 (1.03-1.30)	0.05 (-0.01-0.96)	1.15 (1.02-1.29)	0.05 (-0.002-0.09)
Residential surrounding greenspace				
NDVI_100	0.89 (0.80-0.96)	-0.04 (-0.09-0.003)	0.89 (0.79-0.99)	-0.05 (-0.09-0.002)
NDVI_300	0.89 (0.80-1.00)	-0.034 (-0.08-0.016)	0.88 (0.78-0.99)	-0.04 (-0.09-0.01)
NDVI_500	0.87 (0.77-0.98)	-0.04 (-0.09-0.004)	0.87 (0.77-0.98)	-0.05 (-0.09-0.001)

Table A4 Results of logistic and binomial regression multienvironmental model of the association between exposure to environmental factors (air pollution, Lden road traffic noise and greenspace) and stroke severity.

a. For NDVI 100

Exposure	Model 3	
	Dichotomous NIHSS >5	Continuous NIHSS
	OR (95% CI)	B Coefficient (95% CI)
Air pollutant concentration		
Annual PM25	0.93 (0.82-1.04)	-0.04 (-0.09-0.00)
Road traffic noise		
Lden	1.15 (1.02-1.30)	0.05 (-0.00-0.10)
Residential surrounding greenspace		
NDVI_100	0.90 (0.80-1.00)	-0.05 (-0.09- -0.00)

b. For NDVI 500

Exposure	Model 3	
	Dichotomous NIHSS >5	Continuous NIHSS
	OR (95% CI)	B Coefficient (95% CI)
Air pollutant concentration		
Annual PM25	0.93 (0.83-1.05)	-0.05 (-0.10-0.00)
Road traffic noise		
Lden	1.14 (1.01-1.29)	0.05 (-0.00-0.10)
Residential surrounding greenspace		
NDVI_500	0.88 (0.78-1.00)	-0.04 (-0.09-0.01)

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Els treballs derivats d'aquesta tesi han demostrat la influència dels determinants ambientals (contaminació atmosfèrica, espais verds i soroll) en la incidència i gravetat de l'ictus isquèmic.

L'objectiu del primer estudi presentat ha estat determinar la relació entre l'exposició individual a contaminants atmosfèrics segons el lloc de residència ($PM_{2.5}$, NO_2 i BC) i els espais verds, i la incidència d'ictus isquèmic (incloent-hi l'AIT en la definició), així com identificar un subgrup de la població particularment sensible als efectes d'aquestes exposicions. S'ha fet un seguiment d'un total de 3.521.274 participants, de l'1 de gener de 2016 al 31 de desembre de 2017 (cosa que ha resultat en 6.886.074 anys-persona per a les anàlisis). Durant aquest seguiment, 10.865 participants van ser ingressats en hospitals públics del SISCAT amb un diagnòstic d'ictus isquèmic o AIT. Els individus amb ictus han estat majoritàriament homes, d'edat més avançada, amb una major prevalença de FRV (hipertensió, diabetis, dislipèmia i fibril·lació arterial) i amb més probabilitat de tenir un baix nivell socioeconòmic individual.

Els nivells mitjans de $PM_{2.5}$, NO_2 i BC a Catalunya al període d'estudi han estat respectivament de $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, amb un gran rang d'exposició. Per a $PM_{2.5}$ i NO_2 , la majoria de la població ha estat exposada a nivells anuals mitjans per sota dels valors fixats per la UE ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per a $PM_{2.5}$ i $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per a NO_2) (35). No obstant això, els nivells mitjans de contaminants han superat àmpliament les recomanacions actuals de l'OMS ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per a $PM_{2.5}$ i $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per a NO_2) (33).

Els participants amb una exposició individual més elevada als contaminants atmosfèrics han presentat un major risc de patir un ictus isquèmic durant

el període de seguiment de l'estudi, amb una mida de l'efecte mesurat amb HR per a increments fixos de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $PM_{2.5}$ d'1,04 (IC 95%: 0,99-1,1), HR per a increments fixos de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en NO_2 d'1,04 (IC 95%: 1,03-1,06), i HR per a increments d'1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a BC d'1,05 (IC 95%: 1-1,1). D'altra banda, les persones exposades a espais verds en nivells mitjans més alts (NDVI) en una àrea d'influència de 300 m al voltant de la residència individual dels participants han presentat fins a un 16% menys de risc de patir un ictus isquèmic durant el període de seguiment (HR 0,84; IC 95%: 0,7-1).

En les anàlisis de sensibilitat no s'ha trobat una associació no lineal entre les exposicions i la incidència d'ictus. Les associacions per a NO_2 i el risc d'ictus s'han mantingut consistents en els models ajustats per a la densitat de població, els models de biexposició i per a les diferents finestres d'exposició i els períodes de seguiment avaluats. En comparació amb el NO_2 , les associacions entre altres contaminants atmosfèrics i l'ictus isquèmic han estat més sensibles als ajustaments aplicats en les anàlisis de sensibilitat. A grans trets, l'associació entre espais verds i ictus isquèmic ha estat similar per als diferents indicadors valorats en les anàlisis de sensibilitat (tret de la distància a espais verds). La magnitud de l'efecte protector dels espais verds s'ha atenuat lleugerament quan s'ha considerat un període de seguiment més llarg i s'han inclòs les dades temps-persona a partir de l'1 de gener de 2015, tot precedint les dades d'exposició als espais verds (2016, 2017).

En aquest primer estudi, no s'ha trobat evidència de modificació de l'efecte de l'exposició a contaminants atmosfèrics i espais verds i l'ictus isquèmic per l'edat, el tabaquisme o el nivell socioeconòmic individual.

L'objectiu del segon estudi ha estat determinar l'associació entre l'exposició individual a contaminació atmosfèrica ($PM_{2.5}$), els espais verds i el soroll del trànsit amb la gravetat inicial de l'ictus en pacients amb un ictus isquèmic. Dels 2.786 pacients hospitalitzats per ictus isquèmic agut dels districtes de Ciutat Vella i Sant Martí de Barcelona inclosos en el registre BASICMAR durant el període d'estudi, 25 han estat exclosos per errors en el registre en la data d'ingrés (9 pacients) o per manca de dades sobre la puntuació NIHSS inicial (16 pacients). A la cohort final s'han inclòs 2.761 pacients amb ictus isquèmic.

En les anàlisis descriptives s'ha observat que la majoria dels pacients residien en barris moderadament desfavorits. La hipertensió arterial ha estat el FRV més freqüent (76,5%). En relació amb les exposicions, s'ha trobat una alta correlació entre els indicadors de soroll (Ldia, Lnit, Lden).

En aquest estudi, l'exposició a espais verds al voltant de 300 m de la residència dels pacients (4t quartil en comparació amb el 1r quartil) s'ha associat a una menor gravetat inicial de l'ictus isquèmic (OR per a NIHSS >5 = 0,75; IC 95%: 0,60-0,95). Per contra, els pacients residents de zones amb un nivell mitjà més alt de soroll del trànsit (Lden; 4t quartil en comparació amb el 1r quartil) han presentat un risc més elevat d'ictus greu (OR 1,30; IC 95%: 1,02-1,65). L'exposició a $PM_{2.5}$ no s'ha associat amb la gravetat inicial de l'ictus. L'efecte protector de l'exposició a espais verds s'ha mantingut estable en els models multiexposició (ajustant per a $PM_{2.5}$ i Lden).

Les anàlisis de sensibilitat considerant l'NDVI en una àrea d'influència de 500 m han mostrat resultats similars que l'anàlisi principal. Els resultats considerant l'NDVI dins d'una àrea

d'influència de 100 m han mostrat la mateixa tendència que els resultats per a 500 i 300 m. En considerar les variables d'exposició com a variables contínues lineals (increments de l'IQR) s'han obtingut resultats similars que en l'anàlisi principal.

7. DISCUSSIÓ GLOBAL DELS RESULTATS

Al primer estudi (article 1) s'ha demostrat, d'una banda, que l'exposició individual a llarg termini al NO₂ s'associa a una major incidència d'ictus isquèmic a Catalunya. Aquesta associació es considera robusta, donat que la relació es manté constant en les múltiples anàlisis de sensibilitat.

Els estudis previs sobre l'impacte del NO₂ en l'ictus han estudiat sobretot la relació a curt termini, i els estudis sobre els efectes a llarg termini fins ara han mostrat resultats poc consistents, sobretot a Europa, on fins ara s'han demostrat associacions febles (76) o bé efectes no mantinguts en ajustar per a soroll del trànsit (84). Els resultats dels models de biexposició a l'estudi indiquen que l'associació entre NO₂ i l'ictus isquèmic és independent de l'exposició a PM_{2.5}, BC i de l'exposició a espais verds. El possible efecte confusor d'altres contaminants relacionats amb les emissions del trànsit sobre l'efecte del NO₂ ha estat motiu de debat en l'epidemiologia observacional (189). Els estudis epidemiològics sovint s'han basat en el NO₂ com a indicador de la contaminació atmosfèrica relacionada amb el trànsit en general, perquè les mesures de NO₂ estan regulades i, per tant, estan disponibles a molts països i perquè la variabilitat en la composició de les emissions de contaminants relacionats amb el trànsit sembla estar ben caracteritzada per al NO₂ (190). A causa de la manca de dades d'exposició a partícules ultrafines i altres contaminants gasosos, a l'estudi no s'ha pogut desvincular l'efecte del NO₂ dels d'altres contaminants relacionats amb el trànsit. No obstant això, els resultats obtinguts en aquest estudi es troben en línia amb l'evidència creixent de l'impacte del NO₂ en la salut, incloent-hi malalties cardiovasculars i mortalitat. Aquests estudis abasten diferents dècades i països, per la qual cosa s'assumeix que

s'han valorat diferents composicions de les emissions relacionades amb el trànsit, fet que suggereix que és poc probable que els efectes observats en la incidència de l'ictus per al NO₂ es puguin atribuir únicament a la confusió per un altre contaminant relacionat amb el trànsit (191).

Els resultats del primer article també han mostrat que les exposicions individuals a llarg termini a BC i PM_{2.5} també s'associen amb un augment de la incidència de l'ictus isquèmic. Aquesta associació, però, no ha estat tan robusta com la del NO₂ amb les dades d'aquest estudi. Les estimacions del model principal indiquen una associació entre l'exposició a PM_{2.5} i el risc d'ictus isquèmic, però amb una magnitud de l'estimador de l'efecte més petita que les descrites en estudis europeus recents (69,79). Poc abans de la publicació d'aquest estudi, Wolf i col·laboradors han publicat un article basat en el mateix model de regressió de l'ús del sòl (LUR, sigles en anglès de *Land Use Regression Models*) per a l'exposició de contaminants (ELAPSE), en el qual també descriuen un augment del risc d'ictus (tant isquèmic com hemorràgic) en relació amb l'exposició a contaminació atmosfèrica en una anàlisi de mostres combinades que inclou 137.148 participants de diferents territoris europeus. Específicament, descriuen una relació entre la incidència de l'ictus i l'exposició a llarg termini a PM_{2.5} (HR 1,10 [IC 95%: 1,01-1,21] per a cada increment de 5 µg/m³), NO₂ (HR 1,08 [IC 95%: 1,04-1,12] per a cada increment de 10 µg/m³) i BC (HR 1,06 [IC 95%: 1,02-1,10] per a cada increment de 0,5 x 10⁻⁵/m). Els efectes que s'han descrit per al BC a l'estudi presentat en aquesta tesi són consistents amb els de Wolf i col·laboradors i amb els d'un altre estudi europeu en el qual també s'ha avaluat l'associació entre aquest contaminant i el risc d'ictus (73).

Si els contaminants atmosfèrics tenen efecte en l'ictus a partir d'un llindar d'exposició o si, al contrari, no hi ha cap exposició que es pugui considerar com a segura ha estat una pregunta de gran interès científic en els últims anys (67,79,113,192). En les corbes dosi-resposta desenvolupades pels estudis GBD (193,194), s'ha descrit que la corba dosi-resposta (si bé per a la mortalitat per ictus, no per a la incidència) és escarpada a nivells baixos de contaminació, mentre que s'aplana als nivells més alts, tot suggerint que petits canvis en la concentració de PM_{2.5} en nivells baixos d'exposició es veuen traduïts en importants augments de l'impacte en la malaltia.

Al primer estudi s'han descrit associacions entre diferents contaminants atmosfèrics i la incidència de l'ictus per a nivells de contaminants per sota dels valors límits establerts actualment per la legislació europea, resultats que es troben en línia amb els d'altres estudis europeus (79). A diferència de la majoria dels estudis previs duts a terme en territori europeu (72-79), aquest s'ha dut a terme amb dades actuals, tot reflectint l'important impacte que continua presentant l'exposició a contaminació atmosfèrica en una malaltia tan prevalent i discapacitat com és l'ictus fins i tot en nivells per sota dels llindars que marca la legislació vigent. Aquests resultats conviden a un replantejament dels nivells considerats actualment com a "segurs" per la legislació europea.

D'altra banda, al contrari del que s'ha observat per als contaminants atmosfèrics, al primer estudi s'ha descrit un efecte protector de l'exposició individual a espais verds al lloc de residència en la incidència de l'ictus isquèmic, amb una reducció de fins al

16% del risc per a aquells participants més exposats a espais verds en una àrea d'influència de 300 m.

L'evidència disponible sobre l'associació entre l'espai verd circumdant i l'ictus encara és escassa. Aquest estudi aporta evidència sobre l'impacte d'aquest determinant ambiental en la incidència de la malaltia (78,127). El fet que l'efecte protector dels espais verds en la incidència de la malaltia s'hagi observat per la resta de les mesures alternatives a l'NDVI testades a les anàlisis de sensibilitat atorga robustesa a les troballes de l'estudi. En el cas de l'indicador distància a espai verd més proper, però, no s'ha mantingut aquest efecte. Aquest fet podria suggerir que l'accessibilitat a l'espai verd pot ser menys rellevant per al risc de patir un ictus que altres característiques dels espais verds. Les anàlisis principals de l'estudi s'han dut a terme amb l'indicador NDVI (mitjà) als 300 m circumdants a la residència dels participants, cosa que ha permès tenir en compte els espais verds de superfície reduïda (per exemple, els arbres del carrer o els jardins), d'una manera estandarditzada. S'ha de considerar que l'NDVI es considera un bon indicador del verd general a les ciutats, però pot no ser el millor indicador per reflectir la promoció d'activitats físiques i les interaccions socials en comparació amb altres indicadors d'exposició a verdor que són més representatius dels espais verds públics i oberts i que valoren altres qualitats dels espais verds, com l'extensió, la qualitat o la freqüència d'ús (120). Malgrat això, el verd general pot arribar a estar més estès a la ciutat que els espais verds públics i, per tant, potencialment podria tenir un impacte més gran (121). La manca d'associació entre la distància als espais verds i l'ictus pot suggerir que les vies fisiopatològiques

mitjançant les quals els espais verds podrien exercir el seu efecte en l'ictus són, per exemple, l'activació de vies immunoreguladores o la reducció de l'estrès a causa de la visualització de la natura (efectes per als quals poden ser suficients petites quantitats de verd circumdant) (123). No obstant això, s'ha de reconèixer que aquesta pot ser només una de les aproximacions possibles a la interpretació dels resultats, i cal destacar que són necessaris estudis addicionals per entendre del tot els mecanismes subjacents que relacionen la verdor amb la incidència d'ictus.

Si bé s'ha descrit que els espais verds poden tenir efecte sobre la salut tot mitigant l'exposició a la contaminació atmosfèrica i al soroll (120,140), els resultats dels models biexposició del primer estudi no han mostrat un efecte de confusió de la contaminació atmosfèrica (sobretot per al NO₂) en els efectes observats per als espais verds (130,132). D'altra banda, en altres estudis no s'ha tractat la contaminació atmosfèrica i el soroll com a variables de confusió, sinó que han avaluat el seu grau de mediació en els efectes en la mortalitat relacionada amb l'exposició a espais verds, amb resultats que sovint han mostrat una modificació lleu de l'efecte (<10%) (126,195), però amb resultats variables (78). En el *Rome Longitudinal Study* (78), no es va trobar evidència de cap mediació de l'efecte en la incidència d'ictus per la contaminació atmosfèrica i el soroll, tot suggerint que els espais verds tindrien efecte en la incidència de l'ictus per altres mecanismes. Al l'estudi no s'han fet anàlisis de mediació, perquè s'ha considerat que s'allunyava dels objectius d'aquesta tesi.

També s'ha de destacar que, tot i que al primer estudi s'han considerat diversos contaminants atmosfèrics i diferents

mètriques d'exposició per als espais verds, no s'ha avaluat la influència d'altres determinants ambientals potencialment rellevants en la incidència de l'ictus, com ara el soroll del trànsit o l'exposició a espais blaus (144,196). Pel que fa al soroll, donat que els Mapes Estratègics de Soroll per a Catalunya no cobreixen la totalitat del territori català, en considerar només les aglomeracions per a les quals sí que disposa de dades es podria haver introduït un biaix de selecció. El trànsit, però, és una font important de contaminació tant acústica com atmosfèrica, i les dues exposicions estan correlacionades, cosa que planteja dubtes sobre l'abast i la possibilitat d'efectes de confusió mutus i combinats. En un estudi dissenyat específicament per avaluar els possibles efectes combinats de l'exposició del soroll del trànsit i les emissions per trànsit (NO₂) en la incidència de l'ictus, es va descriure que en els models biexposició només el soroll del trànsit (i no la contaminació) s'associava amb el risc d'ictus isquèmic (84), si bé és cert que fins ara s'han mostrat resultats en alguns casos contradictoris (163,167,172,197). D'altra banda, a l'estudi no s'han considerat tampoc els efectes dels espais blaus, per als quals també s'han descrit efectes beneficiosos sobre la salut general i sobre les MCV, tot i que l'evidència fins ara és inconsistent (196). Es necessiten, per tant, més estudis per avaluar no només l'impacte d'altres determinants ambientals sobre l'ictus, sinó també per entendre les complexes interaccions entre ells, per exemple, utilitzant una aproximació basada en l'estudi de l'exposoma, amb el qual es pretén entendre la totalitat de les exposicions ambientals que afecten les persones, des de la concepció fins a la vellesa, tot complementant el genoma.

Al primer estudi, igual que en gran part dels estudis epidemiològics, s'han considerat els FRV tradicionals de les MCV com a factors mediadors (o variables intermèdies) entre l'exposició a contaminants atmosfèrics i espais verds i l'ictus (99,198-202), per la qual cosa no s'han ajustat els models per a aquestes variables. Els resultats d'un estudi recent (203) aporten evidència que dona suport a aquesta hipòtesi almenys pel que respecta a la contaminació atmosfèrica, tot demostrant un efecte mediador dels FRV tradicionals en l'associació entre contaminació atmosfèrica i MCV. No obstant això, els autors destaquen que només una petita part de l'associació entre els contaminants atmosfèrics i l'MCV s'explicaria per aquests FRV clàssics, amb la qual cosa probablement els contaminants exerceixin també el seu efecte, o bé via directa o bé sobre l'efecte combinat amb altres factors mediadors.

Aquest primer estudi presentat té diversos punts forts, a banda dels que ja s'han comentat prèviament: 1) fins on coneixem, aquest és l'estudi europeu més gran adreçat a determinar específicament l'associació a llarg termini de la contaminació de l'aire amb la incidència d'ictus (72-74,76-79,189), i és un dels pocs estudis que han avaluat simultàniament l'efecte de diferents factors mediambientals en l'ictus (78); 2) el disseny de la cohort poblacional abasta la totalitat d'una regió, cosa que redueix el risc de biaix de selecció; 3) la incidència d'ictus i la distribució dels factors de risc cerebrovascular observats en la cohort són els esperables per al territori català (204), cosa que suggereix que la cohort és representativa de la població, amb la qual cosa és probable que els resultats puguin tenir una bona generalització a altres poblacions d'Europa amb perfils poblacionals

similars; 4) per acabar, al contrari que en la majoria dels estudis epidemiològics (44,68,69,72,73,75,77-79), no s'hi han inclòs els ictus hemorràgics com a variable dependent, per la qual cosa aquests resultats són específics per a l'ictus isquèmic. Caldria, per tant, altres estudis que avaluïn quin és l'impacte específic per a l'ictus hemorràgic.

Aquest estudi també presenta diverses limitacions. En primer lloc, s'ha avaluat un període de seguiment relativament curt de dos anys, i no s'ha disposat de dades d'exposició mitjana anual a contaminants atmosfèrics per a diversos anys abans de l'inici del seguiment. Per aquest motiu, no s'ha pogut explorar en detall el paper que poden tenir diferents finestres d'exposició en la relació entre contaminació i ictus, més enllà de les finestres temporals per a l'any previ (2015) i per a 5 anys previs (2010). Les associacions trobades tant en les anàlisis principals com en les anàlisis de sensibilitat han estat força coherents pel que respecta als diferents models d'exposició derivats dels models ELAPSE (2010 i 2015). Amb l'ampliació del període de seguiment incloent-hi el temps-persona a partir de 2015, sí que s'ha observat una atenuació de les estimacions per a PM_{2.5} i BC (no per a NO₂), especialment en els models basats en dades d'exposició coincidents (2015) o, en el cas dels espais verds, per a mesures posteriors a 2015. Tot i que és probable que la distribució espacial de la contaminació atmosfèrica mitjana a llarg termini i l'espai verd sigui bastant estable d'un any a l'altre, els resultats suggereixen que la finestra d'exposició podria ser rellevant per a determinar la mesura de l'efecte. En segon lloc, no s'han tingut en compte explícitament els anys de residència abans de l'inici del seguiment ni el canvi de residència durant els dos anys de seguiment

(excepte l'emigració fora de Catalunya, que s'ha utilitzat com a esdeveniment de censura). No obstant això, cal destacar que només un 1% aproximadament dels participants han canviat d'ABS per any, cosa que suggereix que l'impacte en els resultats d'un possible error de mesura de l'exposició en no tenir en compte el canvi de residència és probable que sigui menor. En tercer lloc, s'ha definit la variable dependent com a ingressos hospitalaris per ictus isquèmic o AIT a hospitals públics del SISCAT, i aquesta decisió ha pogut condicionar que no s'hagin captat ictus més lleus (no tributaris d'ingrés) o pacients ingressats a centres sanitaris privats, si bé es pot estimar que en aquest últim cas es podria tractar d'un nombre reduït de casos d'ictus, donat que >90% de la població catalana és usuària del SISCAT. En quart lloc, tot i que s'ha utilitzat un indicador de nivell socioeconòmic individual basat en les dades de copagament, les categories d'aquest indicador són àmplies (especialment per al grup intermedi, >18 000 €), fet que ha pogut comportar que l'ajust dels models per al nivell socioeconòmic individual no hagi estat òptim. En cinquè lloc, el model LUR de l'ELAPSE per a PM_{2.5} i BC es troba basat en menys mesures en comparació amb el NO₂, la qual cosa s'ha pogut traduir en una menor variació espacial en les estimacions de PM_{2.5} i BC, fet que podria explicar per què les associacions de PM_{2.5} i BC han estat menys precises en comparació amb les de NO₂. A més, és probable que els models d'exposició tinguin més marge d'error de mesura a les zones rurals que a les urbanes a causa de la manca relativa d'estacions de monitoratge fora de les zones urbanes. Finalment, en considerar el model 3 com el model principal d'anàlisi i interpretació dels resultats, no es descarta la possibilitat que l'autocorrelació espacial

hagi influït en els resultats. No obstant això, s'ha pres aquesta decisió per tal de no reduir la variabilitat d'exposició en ajustar per indicadors d'àrea.

D'altra banda, al primer estudi presentat al compendi de publicacions d'aquesta tesi no s'han trobat diferències rellevants en les associacions de les exposicions a contaminants atmosfèrics i espais verds amb la incidència de l'ictus per als diferents subgrups de la població analitzats, per la qual cosa amb aquestes dades no s'ha pogut demostrar un efecte modificador per a les diferents variables individuals considerades (edat, tabaquisme i nivell socioeconòmic).

Pel que fa a la contaminació atmosfèrica, en estudis previs s'ha proposat que els pacients amb edat més avançada podrien ser més susceptibles als efectes de la contaminació (77,99,100,111) per diferents factors, com una pitjor funció respiratòria i ventilació, cosa que afavoriria el depòsit de partícules contaminants a les vies respiratòries (99,205), el major temps d'exposició a contaminants ambientals, els antecedents d'infeccions, les diferències en la resposta immunitària i en l'estat nutricional associades a l'edat, i també una major prevalença d'altres comorbiditats i factors de risc que podrien potencialment modificar el risc tot incrementant l'efecte deletori de la contaminació en el risc o gravetat de l'ictus (205). Els resultats dels estudis no han mostrat resultats sempre en línia amb aquestes hipòtesis: s'han reportat resultats en què no s'han evidenciat associacions (com el cas d'aquest estudi) o amb efectes completament contraris (103,107-112), per la qual caldran més estudis per esclarir si l'edat constitueix una potencial susceptibilitat als efectes de la contaminació en l'ictus isquèmic. Pel que respecta als espais verds, s'ha descrit una major reducció

de la mortalitat per l'exposició a espais verds en la gent jove (78,132), descrita en relació amb les probables diferències d'ús d'aquests espais pels joves, si bé fins ara no s'ha demostrat aquest efecte modificador de l'edat en l'ictus (78).

Estudis previs han investigat també un possible efecte modificador del consum de tabac en la malaltia, i en alguns s'ha descrit una major vulnerabilitat en els individus que mai han consumit tabac (77,103,109). Aquests resultats, no obstant això, s'han d'interpretar amb especial cautela. D'una banda, el fet de que s'hagi descrit un menor risc entre l'exposició a contaminació i l'ictus en fumadors es pot entendre, almenys parcialment, en compartir vies fisiopatològiques (inflamació sistèmica i estrès oxidatiu), amb la qual cosa aquestes vies podrien estar saturades en els fumadors (109). A més, també s'han descrit diferències genètiques entre fumadors i no fumadors que podrien contribuir a una major vulnerabilitat dels no fumadors a les exposicions ambientals (103). D'altra banda, els participants no fumadors poden estar igualment exposats al fum del tabac de manera passiva. Curiosament, s'ha descrit que la inhalació de tabac de manera passiva podria comportar una inhalació de dosis més altes i potencialment més perilloses de substàncies químiques, cosa que podria comportar uns majors efectes adversos en els no fumadors. La inhalació de fum de tabac de manera passiva, per tant, podria haver actuat com a variable de confusió en l'exposició a contaminants atmosfèrics (103,206,207). Fins on coneixem, no hi ha cap estudi que hagi estudiat la relació entre espais verds i incidència o mortalitat per ictus en relació amb el tabaquisme.

El nivell socioeconòmic podria modificar els efectes de l'exposició a

contaminació atmosfèrica i espais verds en la salut mitjançant la seva relació amb la prevalença d'altres malalties i comorbiditats, per l'accés a recursos sanitaris, en condicionar estils o hàbits de vida determinats, comportar una major exposició o coexposició a contaminants domèstics o fonts ocupacionals, i tenir accés a àrees verdes de diferent extensió o qualitat (78,100). Són pocs els estudis, però, en els quals s'ha avaluat aquesta hipòtesi; en aquest sentit, s'ha descrit una modificació de l'efecte de la contaminació atmosfèrica i els espais verds i l'ictus per indicadors socioeconòmics com el nivell educatiu (100,101,138,139) de manera poc consistent entre estudis (77,78).

Cal destacar que, donat que aquest primer estudi s'ha basat en l'ús de dades administratives, no s'ha pogut valorar el potencial efecte modificador de l'efecte per altres hàbits de vida, com l'exercici físic. L'exercici físic és un factor protector per a l'ictus. No obstant això, s'ha suggerit que l'exposició a contaminació atmosfèrica durant la realització d'exercici físic podria inhibir els efectes beneficiosos de l'exercici en la salut cerebrovascular (102,103). Aquest fet podria estar relacionat amb l'increment de la freqüència respiratòria i l'increment de la ventilació, cosa que podria afavorir la inhalació i el dipòsit de contaminants atmosfèrics a la superfície pulmonar, amb la qual cosa s'amplificarien els efectes deletoris dels contaminants. D'altra banda, els espais verds promouen la realització d'activitat física. No obstant això, en un estudi previ s'ha descrit que la contaminació atmosfèrica i la realització d'activitat física només modificaven lleument l'efecte dels espais verds en la mortalitat en comparació amb altres possibles mediadors com la depressió i les relacions socials (195). Calen més estudis que confirmen aquestes troballes.

En el segon estudi presentat en el compendi d'articles d'aquesta tesi s'ha observat que les característiques de l'entorn també influeixen en la gravetat de l'ictus, que a la vegada es considera un fort indicador de la discapacitat associada a la malaltia. D'una banda, l'espai verd circumdant a la residència dels pacients que han patit un ictus té una influència benèfica en la gravetat inicial de l'ictus, de manera que els pacients exposats a més verdor (NDVI) al voltant de la seva residència tenen un 25% menys de probabilitat de patir un ictus greu. Aquesta associació s'ha mantingut també en els models de múltiples exposicions, tot indicant que aquest efecte és independent dels altres determinants ambientals avaluats (PM_{2.5} i soroll del trànsit) i també a les altres variables clíniques i socioeconòmiques considerades en l'ajust dels models (edat, sexe, tabaquisme, nivell socioeconòmic, FRV, antecedents de malaltia coronària o ictus). Fins ara, s'ha descrit que l'exposició a espais verds es troba associada a un menor risc de mortalitat i morbiditat general i per a MCV (123,208), i també amb taxes de supervivència més elevades després d'un ictus isquèmic agut (126,130). Tanmateix, l'evidència disponible sobre l'associació entre aquesta exposició i l'ictus encara és molt escassa, i fins al que sabem no hi ha cap altre estudi en què se n'hagi descrit la potencial associació amb la gravetat de l'ictus. Tal com s'ha comentat prèviament, s'han plantejat diversos mecanismes sobre la manera en què l'exposició a espai verd podria tenir un efecte benèfic en la salut. D'aquests mecanismes, s'ha de destacar, d'una banda, la promoció de l'activitat física (120), donat que la realització d'activitat física regular abans de l'ictus també s'ha descrit com a factor protector per a la gravetat de l'ictus (209). D'altra

banda, s'ha de considerar que els efectes immunoregulatoris, sobre l'activació simpàtica, sobre l'estrès oxidatiu i sobre la capacitat angiogènica (142,143) descrits en relació amb l'exposició a espais verds també podrien tenir un paper en l'associació, donat que tots aquests mecanismes podrien estar implicats en la formació inicial del trombe i la resposta inflammatòria sistèmica a l'ictus i, per tant, en la gravetat inicial. Calen, però, més estudis per entendre els possibles mecanismes pels quals l'exposició abans de l'ictus a l'espai verd podria influir en la gravetat inicial de l'ictus.

En el segon estudi també s'ha observat que els pacients que viuen en zones amb valors de soroll mitjans anuals més alts tenien un risc un 30% més alt de patir un ictus greu, en comparació amb els que viuen en zones amb valors mitjans de soroll més baixos. Aquesta associació, però, no s'ha mantingut després de l'ajust per a espais verds (NDVI) i contaminació de l'aire (PM_{2.5}), fet que fa pensar que l'efecte del soroll no seria independent d'aquests altres determinants ambientals. El soroll del trànsit també s'ha relacionat amb resultats adversos en les MCV (172), però pocs estudis han avaluat la influència en l'ictus, si bé s'ha suggerit un increment del risc de la malaltia (165). No hi ha estudis, però, que n'hagin avaluat específicament l'efecte en la gravetat de l'ictus isquèmic agut. Un possible mecanisme que podria explicar aquesta associació és la relació del soroll amb la disfunció endotelial i la hipertensió arterial (185). Tal com s'ha comentat prèviament, en els estudis d'impacte del soroll en la salut se sol observar una estreta correlació entre els nivells de soroll del trànsit i les concentracions de contaminants atmosfèrics, principalment aquells que es consideren bons indicadors

de la contaminació del trànsit, com el NO₂. Per tant, una de les limitacions d'aquest segon estudi ha estat el fet de no disposar de dades sobre NO₂, donat que el model d'exposició escollit no disposava d'aquesta informació.

Pel que fa als efectes de l'exposició a contaminació atmosfèrica (PM_{2.5}) en la gravetat de l'ictus, els resultats del segon estudi no han estat conclouents. Hi ha pocs estudis que hagin avaluat l'efecte de la contaminació atmosfèrica en la gravetat de la malaltia, amb resultats contradictoris (47,57,97). En aquest punt cal destacar, però, que l'àrea de l'estudi (que inclou dos barris de Barcelona) pot haver influït en una menor variabilitat en les concentracions de contaminants, fet que ha pogut limitar la detecció d'una possible associació. D'altra banda, només s'ha considerat l'exposició a llarg termini amb el PM_{2.5}. En vista dels resultats del primer estudi del compendi de publicacions, penso que hauria estat interessant haver disposat de dades per a contaminants com el NO₂ i el BC.

En estudis previs basats en cohorts hospitalàries de pacients amb ictus, s'ha descrit que factors com l'edat avançada (15,16), el nivell socioeconòmic (24), el sexe femení (16,17), el grau de dependència prèvia (210) i la presència d'altres comorbiditats com la diabetis mellitus, la hipertensió arterial, la cardiopatia isquèmica i la demència (16) són factors independents associats a la discapacitat per ictus. A més, un cop succeeix l'ictus, hi ha altres factors que poden ajudar a predir la discapacitat associada, com la presència a la neuroimatge d'una oclusió de gran vas intra- o extracranial (211), seqüeles com la disfàgia (212) i/o la presència de dèficits neurològics específics com la debilitat d'extremitats, l'extinció o negligència (211,213). De tots

aquests factors, el que destaca com a fort predictor de discapacitat per ictus n'és la gravetat inicial (213,214). Segons el nostre coneixement, aquest és el primer estudi en el qual s'han avaluat simultàniament la influència de diversos determinants ambientals en la gravetat inicial de l'ictus, cosa que contribueix a l'escassa evidència disponible sobre l'impacte dels determinants ambientals en la gravetat de la malaltia. Un punt fort de l'aquest segon article és el fet que els individus estudiats formin part d'una mostra clínicament ben descrita de pacients amb ictus isquèmic agut, cosa que ha permès l'ajust per a diferents factors (edat, FRV i nivells socioeconòmic per àrea), que també s'han descrit amb anterioritat en relació amb la gravetat. Cal destacar també les limitacions de l'estudi. Tal com s'ha comentat sobre els nivells de contaminant, l'àrea d'estudi (que inclou dos districtes de Barcelona) ofereix una limitada variabilitat en l'exposició als determinants ambientals. D'altra banda, les dades dels indicadors dels determinants ambientals s'han obtingut de mapes de soroll, dades de satèl·lit i estimacions espacials dels nivells de contaminants atmosfèrics generats per models LUR per a diferents anys i, per tant, s'ha suposat que les característiques espacials de la ciutat i la distribució espacial del soroll, espais verds i contaminants atmosfèrics s'han mantingut constants durant tot el període d'estudi. Hi ha informes que donen suport a l'estabilitat dels contrastos espacials per a aquests determinants a l'àrea d'estudi (215-218). A més, tampoc no es coneix cap canvi important en l'ús del sòl, els perfils d'emissions o el flux de trànsit entre l'any de construcció del model LUR (2009) i el període d'estudi (2005-2014). En considerar com indicador l'NDVI com únic indicador d'espai verd, no s'han considerat altres

característiques dels espais verds, com la qualitat o la freqüència d'ús, que podrien influir en l'associació i explicar millor els mecanismes implicats en la relació amb la gravetat.

D'altra banda, en aquest segon estudi no s'ha disposat de dades sobre l'estat socioeconòmic individual, que podria influir en l'estil de vida dels pacients (per exemple, les persones amb un estatus socioeconòmic més alt podrien ser propenses a viure a prop de zones verdes més denses). Tanmateix, l'ajust per a un índex robust de vulnerabilitat de l'àrea (incloent-hi 21 ítems) i un conjunt de comorbiditats fortament relacionades amb la classe social han pogut reduir la probabilitat d'una possible confusió residual per nivell socioeconòmic individual.

S'ha considerat com a gravetat inicial la primera puntuació NIHSS avaluada un cop el pacient va arribar a urgències. Se sap que l'ictus isquèmic és una malaltia aguda, la gravetat del qual s'estableix principalment al començament de l'episodi i està fortament relacionada amb la localització i les característiques del trombe arterial. No obstant això, és possible que alguns pacients amb ictus hagin presentat inicialment símptomes fluctuants i que altres factors com la distància a l'hospital, les condicions socials o la presència d'un testimoni a l'inici de la clínica hagin pogut influir en l'avaluació de la puntuació inicial del NIHSS.

Per acabar, es vol destacar un article publicat com a carta a l'editor en la revista *Neurologia* en el transcurs de la present tesi doctoral, en què s'ha dut a terme una revisió de les guies de pràctica clínica sobre prevenció primària en l'ictus. Des que a l'any 2004 l'*American Heart Association* (AHA) va reconèixer per primer cop la contaminació atmosfèrica

com a factor de risc per malaltia cardiovascular (incloent-hi l'ictus) (219), nombrosos treballs han continuat aportant evidència de l'associació entre la contaminació atmosfèrica i el risc i pronòstic de les MCV. Malgrat aquesta evidència, en aquesta nota a l'editor (220) s'ha observat que aquesta informació no se sol recollir en les guies de pràctica clínica de les principals organitzacions internacionals europees i americanes de referència per a les MCV sobre prevenció i, específicament, de l'ictus. Aquests resultats conviden a una reflexió: d'una banda, l'absència de la contaminació atmosfèrica a les guies de pràctica clínica com a part dels factors de risc que caldria considerar per a la prevenció primària dilueix la importància de la participació dels clínics (juntament amb els epidemiòlegs i les administracions) en la promoció, el disseny i l'avaluació de polítiques poblacionals orientades a mitigar el risc atribuïble a la contaminació atmosfèrica (33); d'altra banda, també comporta que no s'aportin recomanacions suficients per a guiar els clínics en l'avaluació de l'impacte que la contaminació atmosfèrica pot tenir en la seva població de referència ni es clarifica si existeixen recomanacions específiques que puguin aportar als seus pacients. Per a aquest últim punt, serien necessaris, d'una banda, l'assoliment de consensos amb recomanacions generals i individualitzades per a mitigar l'impacte de la contaminació atmosfèrica en la població. D'altra banda, s'hauran de desenvolupar eines per al càlcul del risc vascular individual que incorporin les dades sobre risc atribuïble a la contaminació atmosfèrica per a una àrea de referència assistencial determinada, per tal de poder donar recomanacions individualitzades per a la prevenció.

Estudis com els que s'han presentat en aquesta tesi ajuden a fer una passa endavant cap a l'assoliment d'aquestes fites, donat que s'aporten dades necessàries per caracteritzar el risc individual per ictus isquèmic relacionat amb la contaminació atmosfèrica a Catalunya, i a més també ho fan per a altres determinants ambientals menys coneguts com els espais verds i el soroll.

8. CONCLUSIONS

1. Existeix una evidència robusta entre l'exposició a llarg termini a NO_2 i l'increment de la incidència de l'ictus isquèmic Catalunya: per cada increment de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en els nivells de NO_2 es produeix un increment del 4% en la incidència d'ictus. El $\text{PM}_{2.5}$ i el BC mostren la mateixa tendència, si bé els resultats són menys robustos que per al NO_2 .
2. Contràriament, l'exposició a espais verds (NDVI) al voltant de la residència dels individus (300 metres) exerceix un efecte protector, tot reduint el risc de patir un ictus isquèmic fins a un 16%.
3. No s'ha trobat evidència d'un efecte modificador de l'edat, el tabaquisme o el nivell socioeconòmic dels individus entre l'exposició a contaminants atmosfèrics i espais verds i la incidència d'ictus.
4. Viure en àrees amb una major exposició al soroll del trànsit s'associa a fins a un 30% més de risc de patir un ictus greu, si bé aquesta associació no sembla ser independent dels efectes de la contaminació atmosfèrica ($\text{PM}_{2.5}$) i dels espais verds. Al contrari, una major exposició a espais verds al voltant del domicili s'associa a una reducció de fins a un 25% del risc de patir un ictus greu de manera independent al $\text{PM}_{2.5}$ i el soroll del trànsit. No s'ha pogut demostrar la relació entre l'exposició a contaminació atmosfèrica ($\text{PM}_{2.5}$) i la gravetat de l'ictus en una mostra de pacients hospitalitzats per ictus isquèmic.

9. LÍNIES DE FUTUR

Els resultats i les conclusions d'aquesta tesi doctoral marquen l'inici d'un camí ple d'oportunitats per a continuar aprofundint en la relació entre els determinants ambientals i l'ictus.

Malgrat els esforços dels clínics i els investigadors a estudiar de manera individual cada factor de risc i entendre per què, quan i com influeixen en una malaltia, mai no s'ha de perdre la perspectiva que l'ictus és el resultat de la complexa interacció entre múltiples determinants de l'entorn tant ambiental com personal. En aquest context, són necessaris els estudis que facin una aproximació a la malaltia de manera holística i incorporant el concepte de l'exposoma. Per dur a terme aquests tipus d'estudis són necessàries les col·laboracions estretes entre múltiples professionals (ambientòlegs, toxicòlegs, químics, tècnics d'informació geogràfica, epidemiòlegs ambientals, professionals de la salut). Arran del treball iniciat en aquesta tesi, s'ha iniciat una participació en l'estudi EXPANSE (221), un estudi multicohort europeu que pretén entendre l'exposoma de les MNC com la diabetis mellitus tipus II, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, l'infart agut de miocardi i l'ictus.

De manera paral·lela, serà necessari continuar aprofundint en l'estudi de l'impacte dels determinants ambientals al nostre entorn per a poder adreçar mesures específiques per a la població catalana. Per aquest motiu, ja s'ha dissenyat un estudi per adreçar quin és l'efecte de l'exposició a curt termini a soroll del trànsit en els ingressos hospitalaris per ictus isquèmic a Barcelona, que es durà a terme en col·laboració amb els membres del Departament de Salut i Medi Ambient Urbà de l'Institut de Salut Carlos III.

D'altra banda, a llarg termini, s'haurà d'avaluar si les mesures que s'adoptin en un futur al nostre territori per a mitigar o potenciar els efectes dels determinants ambiental tenen un impacte el risc de la malaltia.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 13];44(7):2064–89. Available from: <http://my.americanheart.org/statements>
2. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Oct 31];34(4):272–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/342652>
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Oct 17];20(10):1–26. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442221002520/fulltext>
4. Ús de recursos i despesa sanitària abans i després d'un ictus agut (10/2018) [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/3459>
5. The Burden of Stroke in Europe Report [Internet]. [cited 2022 May 1]. Available from: <https://strokeeurope.eu/>
6. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Oct 31];15(7):961. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400000/>
7. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* [Internet]. 2014 Dec 11 [cited 2021 Oct 16];45(12):3754–832. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000046>
8. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Oct 31];45(3):161–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505981/>
9. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec 1;45(12):e391–8.
10. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 4];51(8):2418–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.120.029606>.
11. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309–36.
12. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: A strategic global imperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):501–12.
13. Norrving B, Davis SM, Feigin VL, Mensah GA, Sacco RL, Varghese C. Stroke prevention worldwide – what could make it work? *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Aug 11];45(3):215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505981/>
14. Probst-Hensch N, Tanner M, Burri C. Prevention: a cost-effective way to fight the non-communicable disease epidemic. *Swiss Med Wkly* 2011 35 [Internet]. 2011 Aug 29 [cited 2021 Oct 16];141(35). Available from: <https://smw.ch/article/doi/smw.2011.13266>
15. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* [Internet]. 1994 [cited 2021 Nov 2];25(4):808–13. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.25.4.808>
16. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Nov 2];12(3):119–26. Available from: <http://www.strokejournal.org/article/S1052305703000429/fulltext>
17. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2021 Nov 2];40(4):1032–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.108.542894>
18. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug 20 [cited 2021 Aug 11];388(10046):761–75. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616305062/fulltext>
19. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 7 [cited 2021 Oct 31];395(10226):795–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492503/>
20. World Health Organization and others. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 [Internet]. World Health Organization. 2013 [cited 2021 Oct 31]. p. 55. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
21. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease [Internet]. Vol. 121, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Jun 14]. p. 162–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505981/>
22. Determinants of health [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/determinants-of-health>
23. Reshetnyak E, Ntamatungiro M, Pinheiro LC, Howard VJ, Carson AP, Martin KD, et al. Impact of Multiple Social Determinants of Health on Incident Stroke. *Stroke*. 2020 Aug 1;51(8):2445–53.

24. Prvu Bettger J, Zhao X, Bushnell C, Zimmer L, Pan W, Williams LS, et al. The association between socioeconomic status and disability after stroke: Findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. 2014 [cited 2021 Nov 2]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/281>
25. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* [Internet]. 2008 Aug 26 [cited 2021 Dec 12];118(9):947-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697819/>
26. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* [Internet]. 2004 Mar 9 [cited 2021 Dec 12];109(9):1101-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993137/>
27. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 7 [cited 2021 Dec 12];356(23):2388-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554120/>
28. United Nations/DESA. World Urbanization Prospects - Population Division [Internet]. United Nations. 2019 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://population.un.org/wup/DataQuery/>
29. Vohra K, Vodonos A, Schwartz J, Marais EA, Sulprizio MP, Mickley LJ. Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem. *Environ Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jan 20];195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577774/>
30. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2022 Jan 20];396(10258):1223-49. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620307522/fulltext>
31. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 May 13 [cited 2019 Jan 28];389(10082):1907-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408086>
32. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. World Health Organization; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>
33. Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Air Pollution and Cardiovascular Health. *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 19];137:725-42. Available from: <http://circ.ahajournals.org/circulation>
34. European Environment Agency (EEA). Air quality in Europe - 2020 report [Internet]. EEA Report. 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report>
35. Catalunya A, General D, Ambiental DQ, Territori D. La qualitat de l'aire a catalunya - anuari 2014. 2014;523-5.
36. Schlessinger RB, Kunzli N, Hidy GM, Gotschi T, Jerrett M. The Health Relevance of Ambient Particulate Matter Characteristics: Coherence of Toxicological and Epidemiological Inferences. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2006 Jan 6 [cited 2019 Jan 29];18(2):95-125. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08958370500306016>
37. Reche C, Querol X, Alastuey A, Viana M, Pey J, Moreno T, et al. New considerations for PM, Black Carbon and particle number concentration for air quality monitoring across different European cities. *Atmos Chem Phys* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2020 Apr 8];11(13):6207-27. Available from: <https://www.atmos-chem-phys.net/11/6207/2011/>
38. Brines M, Dall'Osto M, Beddows DCS, Harrison RM, Gómez-Moreno F, Núñez L, et al. Traffic and nucleation events as main sources of ultrafine particles in high-insolation developed world cities. *Atmos Chem Phys*. 2015 May 28;15(10):5929-45.
39. Janssen NA, Gerlofs-Nijland ME, Lanki T, Salonen RO, Cassee F, Hoek G, et al. Health effects of black carbon. 2012 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
40. Rivas I, Donaire-Gonzalez D, Bouso L, Esnaola M, Pandolfi M, de Castro M, et al. Spatiotemporally resolved black carbon concentration, schoolchildren's exposure and dose in Barcelona. *Indoor Air*. 2016 Jun 1;26(3):391-402.
41. USEPA. System of Registries [Internet]. Risk Assessment Glossary. 2014 [cited 2022 Jan 20]. Available from: https://sor.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/search/retrieve/termsandacronyms/search.do?search=&term=chronic&matchCriteria=Contains&checkedAcronym=true&checkedTerm=true&hasDefinitions=false%23formTop
42. Brook RD, Rajagopalan S, Arden ; C, Brook JR, Aruni Bhatnagar ;, Diez-Roux A V, et al. AHA Scientific Statement Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. 2010 [cited 2019 Feb 4]; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?>
43. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease [Internet]. Vol. 36, *European Heart Journal*. 2015 [cited 2019 Feb 4]. p. 83-93. Available from: <http://www.eea.europa.eu/>
44. Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Dec 2];5(8):e542-52. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2542519621001455/fulltext>
45. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Mar 24;350.

46. Oudin A, Strömberg U, Jakobsson K, Stroh E, Björk J. Estimation of short-term effects of air pollution on stroke hospital admissions in southern Sweden. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Dec 6];34(3):131–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068360/>
47. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 Jan 29];31(16):2034–40. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq188>
48. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, et al. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2022 Jan 31];56(10):773–9. Available from: <https://jech.bmj.com/content/56/10/773>
49. Byrne CP, Bennett KE, Hickey A, Kavanagh P, Broderick B, O'Mahony M, et al. Short-Term Air Pollution as a Risk for Stroke Admission: A Time-Series Analysis. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Dec 6];49(4):404–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777785/>
50. Royé D, Zarrabeitia MT, Riancho J, Santurtún A. A time series analysis of the relationship between apparent temperature, air pollutants and ischemic stroke in Madrid, Spain. *Environ Res* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Dec 7];173:349–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953949/>
51. Vivanco-Hidalgo RM, Wellenius G, Basagaña X, Cirach M, González AG, Ceballos P de, et al. Short-term exposure to traffic-related air pollution and ischemic stroke onset in Barcelona, Spain. *Environ Res* [Internet]. 2018;162(December 2017):160–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.12.024>
52. Ballester F, Tenías JM, Pérez-Hoyos S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 20];55(1):57. Available from: [/pmc/articles/PMC1731772/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731772/?report=abstract)
53. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW, Harrison RM, Walters S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2022 Apr 20];58(8):504–10. Available from: <https://oem.bmj.com/content/58/8/504>
54. Corea F, Silvestrelli G, Baccarelli A, Giua A, Previdi P, Siliprandi G, et al. Airborne pollutants and lacunar stroke: a case cross-over analysis on stroke unit admissions. *Neurol Int*. 2012;4:11.
55. Gianicolo EAL, Bruni A, Mangia C, Cervino M, Vigotti MA. Acute effects of urban and industrial pollution in a government-designated “Environmental risk area”: the case of Brindisi, Italy. <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2012.755154> [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2022 Apr 20];23(5):446–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2012.755154>
56. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, et al. Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study. *Stroke* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Dec 6];36(2):239–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604422/>
57. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Air pollution and subtypes, severity and vulnerability to ischemic stroke—a population based case-crossover study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 May 10];11(6). Available from: [/pmc/articles/PMC4928841/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2828841/)
58. Collart P, Dubourg D, Levêque A, Sierra NB, Coppieters Y. Short-term effects of nitrogen dioxide on hospital admissions for cardiovascular disease in Wallonia, Belgium. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2021 Dec 11];255:231–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288056/>
59. Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, Ljungman P, Davoli M, de' Donato F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2022 Jan 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33913491/>
60. Vidale S, Arnaboldi M, Bosio V, Corrado G, Guidotti M, Sterzi R, et al. Short-term air pollution exposure and cardiovascular events: A 10-year study in the urban area of Como, Italy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 7];248:389–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711336/>
61. Maheswaran R. Air pollution and stroke – an overview of the evidence base. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Feb 5];18:74–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877584515300502>
62. Butland BK, Atkinson RW, Crichton S, Barratt B, Beevers S, Spiridou A, et al. Air pollution and the incidence of ischaemic and haemorrhagic stroke in the South London Stroke Register: a case-cross-over analysis. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jan 31];71(7):707–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408613/>
63. Larrieu S, Jusot JF, Blanchard M, Prouvost H, Declercq C, Fabre P, et al. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: the PSAS program. *Sci Total Environ* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2021 Dec 7];387(1–3):105–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727917/>
64. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 11];100(14):1093–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24952943/>
65. Bedada GB, Smith CJ, Tyrrell PJ, Hirst AA, Agius R. Short-term effects of ambient particulates and gaseous pollutants on the incidence of transient ischaemic attack and minor stroke: a case-crossover study. *Environ Health* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 11];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23067103/>

66. Yang WS, Wang X, Deng Q, Fan WY, Wang WY. An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. *Int J Cardiol*. 2014 Aug 1;175(2):307-13.
67. Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):229-34.
68. Yuan S, Wang J, Jiang Q, He Z, Huang Y, Li Z, et al. Long-term exposure to PM2.5 and stroke: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Vol. 177, *Environmental Research*. Academic Press Inc.; 2019. p. 108587.
69. Niu Z, Liu F, Yu H, Wu S, Xiang H. Association between exposure to ambient air pollution and hospital admission, incidence, and mortality of stroke: an updated systematic review and meta-analysis of more than 23 million participants. *Environ Health Prev Med [Internet]*. 2021 [cited 2021 Jun 24];26(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12199-021-00937-1>
70. Scheers H, Jacobs L, Casas L, Nemery B, Nawrot TS. Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke: Meta-Analytical Evidence. *Stroke [Internet]*. 2015 Nov 1 [cited 2020 Sep 7];46(11):3058-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463695/>
71. Huang K, Liang F, Yang X, Liu F, Li J, Xiao Q, et al. Long term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of stroke: prospective cohort study from the China-PAR project. *BMJ [Internet]*. 2019 [cited 2021 Dec 11];367. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888885/>
72. Stockfelt L, Andersson EM, Molnár P, Gidhagen L, Segersson D, Rosengren A, et al. Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden. *Environ Res [Internet]*. 2017;158(March):61-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.036>
73. Ljungman PLS, Andersson N, Stockfelt L, Andersson EM, Sommar JN, Eneroth K, et al. Long-term exposure to particulate air pollution, black carbon, and their source components in relation to ischemic heart disease and stroke. *Environ Health Perspect [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2021 May 31];127(10). Available from: <https://doi.org/10.1289/EHP4757>.
74. Korek MJ, Bellander TD, Lind T, Bottai M, Eneroth KM, Caracciolo B, et al. Traffic-related air pollution exposure and incidence of stroke in four cohorts from Stockholm. *J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]*. 2015 Sep 20 [cited 2021 Jun 24];25(5):517-23. Available from: <http://airviro.smhi.se>
75. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, Van Staa TP, Ross Anderson H, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology [Internet]*. 2013 Jan [cited 2019 Jan 29];24(1):44-53. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001648-201301000-00007>
76. Andersen ZJ, Kristiansen LC, Andersen KK, Olsen TS, Hvidberg M, Jensen SS, et al. Stroke and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: A cohort study. *Stroke [Internet]*. 2012 Feb [cited 2021 Jun 24];43(2):320-5. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.111.629246/-/DC1>.
77. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: Results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect [Internet]*. 2014 [cited 2021 Jun 24];122(9):919-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835336/>
78. Orioli R, Antonucci C, Scortichini M, Cerza F, Marando F, Ancona C, et al. Exposure to residential greenness as a predictor of cause-specific mortality and stroke incidence in the rome longitudinal study. *Environ Health Perspect [Internet]*. 2019 Feb 1 [cited 2021 Jun 2];127(2). Available from: </pmc/articles/PMC6752936/>
79. Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, Atkinson RW, Bauwelinck M, Bellander T, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Heal [Internet]*. 2021 Sep;5(9):e620-32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542519621001959>
80. Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA. Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2014 [cited 2020 Sep 7];3(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103204/>
81. Ljungman PL, Mittleman MA. Ambient air pollution and stroke. *Stroke [Internet]*. 2014 Dec;45(12):3734-41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.003130>
82. Johnson JYM, Rowe BH, Villeneuve PJ. Ecological analysis of long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of stroke in Edmonton, Alberta, Canada. *Stroke [Internet]*. 2010 Jul 1 [cited 2021 May 10];41(7):1319-25. Available from: <http://stroke.ahajournals.org>
83. Shin S, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, Van Donkelaar A, Brook JR, et al. Ambient Air Pollution and the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke: A Population-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect [Internet]*. 2019 Aug 1 [cited 2021 Dec 2];127(8). Available from: </pmc/articles/PMC6792368/>
84. Sørensen M, Lühdorf P, Ketzler M, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, et al. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ Res*. 2014 Aug 1;133:49-55.
85. Dirgawati M, Hinwood A, Nedkoff L, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L, et al. Long-term exposure to low air pollutant concentrations and the relationship with all-cause mortality and stroke in older men. *Epidemiology [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 10];30:S82-9. Available from: https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2019/07001/Long_term_Exposure_to_Low_Air_Pollutant.13.aspx
86. Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Jerrett M, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2011 Oct 1 [cited 2022 Feb 1];184(7):828-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700913/>

87. Jerrett M, Burnett RT, Beckerman BS, Turner MC, Krewski D, Thurston G, et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 Feb 1];188(5):593–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23805824/>
88. Liu L, Zhang Y, Yang Z, Luo S, Zhang Y. Long-term exposure to fine particulate constituents and cardiovascular diseases in Chinese adults. *J Hazard Mater* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2021 Dec 11];416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34492892/>
89. Alexeeff SE, Liao NS, Liu X, Van Den Eeden SK, Sidney S. Long-Term PM 2.5 Exposure and Risks of Ischemic Heart Disease and Stroke Events: Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 11];10(1):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381983/>
90. Chen G, Wang A, Li S, Zhao X, Wang Y, Li H, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Survival After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Mar 11];50(3):563–70. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.023264>
91. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M, et al. Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of More than a Million Adults in Rome. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 20];121(3):324. Available from: </pmc/articles/PMC3621202/>
92. Maheswaran R, Pearson T, Smeeton NC, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Impact of outdoor air pollution on survival after stroke: population-based cohort study. *Stroke* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Dec 7];41(5):869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339125/>
93. Liang R, Chen R, Yin P, van Donkelaar A, Martin R V., Burnett R, et al. Associations of long-term exposure to fine particulate matter and its constituents with cardiovascular mortality: A prospective cohort study in China. *Environ Int* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Apr 20];162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248978/>
94. Yang J, Sakhvidi MJZ, de Hoogh K, Vienneau D, Siemiatyck J, Zins M, et al. Long-term exposure to black carbon and mortality: A 28-year follow-up of the GAZEL cohort. *Environ Int* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 20];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375941/>
95. Selander J, Bluhm G, Nilsson M, Hallqvist J, Theorell T, Willix P, et al. Joint effects of job strain and road-traffic and occupational noise on myocardial infarction. *Scand J Work Environ Heal*. 2013;39(2):195–203.
96. Sommar N. Long-term exposure to particulate air pollution and black carbon in relation to natural and cause-specific mortality: a multicohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2021;11:46040.
97. Wing JJ, Sánchez BN, Adar SD, Meurer WJ, Morgenstern LB, Smith MA, et al. Synergism of short-term air pollution exposures and neighborhood disadvantage on initial stroke severity. *Stroke* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Sep 7];48(11):3126–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954921/>
98. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Outdoor air pollution, subtypes and severity of ischemic stroke – a small-area level ecological study. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2014 Jun 17 [cited 2022 Mar 11];13:23. Available from: </pmc/articles/PMC4070355/>
99. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331–78.
100. Chen R, Yin P, Meng X, Liu C, Wang L, Xu X, et al. Fine Particulate Air Pollution and Daily Mortality. A Nationwide Analysis in 272 Chinese Cities. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Dec 2];196(1):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248546/>
101. Chen R, Yin P, Meng X, Wang L, Liu C, Niu Y, et al. Associations Between Ambient Nitrogen Dioxide and Daily Cause-specific Mortality: Evidence from 272 Chinese Cities. *Epidemiology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Dec 11];29(4):482–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621056/>
102. Furlong MA, Alexander GE, Klimentidis YC, Raichlen DA. Association of Air Pollution and Physical Activity With Brain Volumes. *Neurology* [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2022 Mar 10];98(4):e416–26. Available from: <https://n.neurology.org/content/98/4/e416>
103. Lin H, Guo Y, Di Q, Zheng Y, Kowal P, Xiao J, et al. Ambient PM2.5 and Stroke: Effect Modifiers and Population Attributable Risk in Six Low- and Middle-Income Countries. *Stroke* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Feb 22];48(5):1191–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA>.
104. Guan T, Xue T, Liu Y, Zheng Y, Fan S, He K, et al. Differential Susceptibility in Ambient Particle-Related Risk of First-Ever Stroke: Findings From a National Case-Crossover Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Dec 11];187(5):1001–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351572/>
105. Villeneuve PJ, Johnson JYM, Pasichnyk D, Lowes J, Kirkland S, Rowe BH. Short-term effects of ambient air pollution on stroke: who is most vulnerable? *Sci Total Environ* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2021 Dec 7];430:193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647242/>
106. Qiu X, Wei Y, Wang Y, Di Q, Sofer T, Awad YA, et al. Inverse probability weighted distributed lag effects of short-term exposure to PM 2.5 and ozone on CVD hospitalizations in New England Medicare participants – Exploring the causal effects. *Environ Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Dec 11];182. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927244/>
107. Dong H, Yu Y, Yao S, Lu Y, Chen Z, Li G, et al. Acute effects of air pollution on ischaemic stroke onset and deaths: a time-series study in Changzhou, China. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Feb 22];8(7):e020425. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e020425>

108. Sade MY, Novack V, Ifergane G, Horev A, Kloog I. Air pollution and ischemic stroke among young adults. *Stroke* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Dec 6];46(12):3348–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.115.010992>
109. Fisher JA, Puett RC, Laden F, Wellenius GA, Sapkota A, Liao D, et al. Case-crossover analysis of short-term particulate matter exposures and stroke in the health professionals follow-up study. *Environ Int* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];124:153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641259/>
110. Tian Y, Xiang X, Wu Y, Cao Y, Song J, Sun K, et al. Fine Particulate Air Pollution and First Hospital Admissions for Ischemic Stroke in Beijing, China. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 6];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634403/>
111. Tian Y, Liu H, Zhao Z, Xiang X, Li M, Juan J, et al. Association between ambient air pollution and daily hospital admissions for ischemic stroke: A nationwide time-series analysis. *PLoS Med*. 2018;15(10):1–16.
112. Zhang R, Liu G, Jiang Y, Li G, Pan Y, Wang Y, et al. Acute Effects of Particulate Air Pollution on Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke Mortality. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2021 Dec 11];9(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333790/>
113. Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, et al. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Dec 2];49(1):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344208/>
114. Münzel T, Gori T, Al-Kindi S, Deanfield J, Lelieveld J, Daiber A, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Oct 7 [cited 2021 Dec 2];39(38):3543. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333790/>
115. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation & CNS Disease.
116. Brocato J, Sun H, Shamy M, Kluz T, Alghamdi MA, Khoder MI, et al. Particulate matter from Saudi Arabia induces genes involved in inflammation, metabolic syndrome and atherosclerosis.
117. Sun H, Shamy M, Kluz T, Muñoz AB, Zhong M, Laulicht F, et al. Gene expression profiling and pathway analysis of human bronchial epithelial cells exposed to airborne particulate matter collected from Saudi Arabia. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2022 Mar 20];265(2):147–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23085030/>
118. Dadvand P, Nieuwenhuijsen M. Green Space and Health. In: *Integrating Human Health into Urban and Transport Planning* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Apr 20]. p. 409–23. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-74983-9_20
119. Zones verdes. Territori [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: https://territori.gencat.cat/ca/06_territori_i_urbanisme/observatori_territori/assentaments_urbans/estudis_especifics/sistemes/zones_verdes/
120. Nieuwenhuijsen MJ, Khreis H, Triguero-Mas M, Gascon M, Dadvand P. Fifty shades of green. *Epidemiology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];28(1):63–71. Available from: https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2017/01000/Fifty_Shades_of_Green_Pathway_to_Healthy_Urban.11.aspx
121. Barboza EP, Cirach M, Khomenko S, lungman T, Mueller N, Barrera-Gómez J, et al. Green space and mortality in European cities: a health impact assessment study. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Dec 28];5(10):e718–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627476/>
122. Pereira E, Mph B, Cirach M, Mph I, Mueller N, Barrera-Gómez J, et al. Green space and mortality in European cities: a health impact assessment study. *Artic Lancet Planet Heal* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28];5. Available from: www.thelancet.com/
123. Gascon M, Triguero-Mas M, Martínez D, Dadvand P, Rojas-Rueda D, Plasència A, et al. Residential green spaces and mortality: A systematic review [Internet]. Vol. 86, *Environment International*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Oct 12]. p. 60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540085/>
124. Gascon M, Sánchez-Benavides G, Dadvand P, Martínez D, Gramunt N, Gotsens X, et al. Long-term exposure to residential green and blue spaces and anxiety and depression in adults: A cross-sectional study. *Environ Res* [Internet]. 2018;162(October 2017):231–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.012>
125. Rojas-Rueda D, Nieuwenhuijsen MJ, Gascon M, Perez-Leon D, Mudu P. Green spaces and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Mar 23];3(11):e469–77. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2542519619302153/fulltext>
126. Vienneau D, de Hoogh K, Faeh D, Kaufmann M, Wunderli JM, Rössli M. More than clean air and tranquillity: Residential green is independently associated with decreasing mortality. *Environ Int*. 2017 Nov 1;108:176–84.
127. Pereira G, Foster S, Martin K, Christian H, Boruff BJ, Knuihan M, et al. The association between neighborhood greenness and cardiovascular disease: an observational study [Internet]. Vol. 12, 466. 2012 [cited 2020 Dec 21]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/466>
128. Paul LA, Hystad P, Burnett RT, Kwong JC, Crouse DL, van Donkelaar A, et al. Urban green space and the risks of dementia and stroke. *Environ Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 21];186. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344208/>
129. Yitshak-Sade M, Kloog I, Novack V. Do air pollution and neighborhood greenness exposures improve the predicted cardiovascular risk? *Environ Int* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 7];107:147–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735151/>
130. Wilker EH, Wu C Da, McNeely E, Mostofsky E, Spengler J, Wellenius GA, et al. Green space and mortality following ischemic stroke. *Environ Res* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 12];133:42–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24515511/>

131. Maas J, Verheij RA, Spreeuwenberg P, Groenewegen PP. Physical activity as a possible mechanism behind the relationship between green space and health: A multilevel analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2008 [cited 2020 Oct 12];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544169/>
132. Villeneuve PJ, Jerrett M, G. Su J, Burnett RT, Chen H, Wheeler AJ, et al. A cohort study relating urban green space with mortality in Ontario, Canada. *Environ Res* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Mar 26];115:51–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483437/>
133. Hu Z, Liebens J, Ranga KR. Linking stroke mortality with air pollution, income, and greenness in northwest Florida: an ecological geographical study. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2021 Dec 6];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452609/>
134. Tamosiunas A, Grazuleviciene R, Luksiene D, Dedele A, Reklaitiene R, Baceviciene M, et al. Accessibility and use of urban green spaces, and cardiovascular health: Findings from a Kaunas cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2020 Oct 12];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645935/>
135. Klompmaker JO, Janssen NAH, Bloemsma LD, Gehring U, Wijga AH, Brink C Vanden, et al. Associations of Combined Exposures to Surrounding Green, Air Pollution, and Road Traffic Noise with Cardiometabolic Diseases. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 7];127(8). Available from: [/pmc/articles/PMC6792364/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029039/)
136. Jia X, Yu Y, Xia W, Masri S, Sami M, Hu Z, et al. Cardiovascular diseases in middle aged and older adults in China: the joint effects and mediation of different types of physical exercise and neighborhood greenness and walkability. *Environ Res* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 21];167:175–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029039/>
137. Dadvand P, Bartoll X, Basagaña X, Dalmau-Bueno A, Martinez D, Ambros A, et al. Green spaces and General Health: Roles of mental health status, social support, and physical activity. *Environ Int* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 26];91:161–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26949869/>
138. Mitchell R, Popham F. Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 26];372(9650):1655–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18994663/>
139. Maas J, van Dillen SME, Verheij RA, Groenewegen PP. Social contacts as a possible mechanism behind the relation between green space and health. *Heal Place*. 2009 Jun 1;15(2):586–95.
140. Markevych I, Schoierer J, Hartig T, Chudnovsky A, Hystad P, Dzhambov AM, et al. Exploring pathways linking greenspace to health: Theoretical and methodological guidance. Vol. 158, *Environmental Research*. Academic Press Inc.; 2017. p. 301–17.
141. Hartig T, Mitchell R, De Vries S, Frumkin H. Nature and Health. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182443> [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2021 Dec 22];35:207–28. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-publhealth-032013-182443>
142. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health [Internet]. Vol. 110, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2013 [cited 2021 May 31]. p. 18360–7. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1313731110
143. Yeager R, Riggs DW, DeJarnett N, Tollerud DJ, Wilson J, Conklin DJ, et al. Association between residential greenness and cardiovascular disease risk. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 May 31];7(24). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.118.009117>
144. van Kempen E, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: A summary. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2):1–59.
145. European Environment Agency. Environmental noise in Europe - 2020 [Internet]. European Environment Agency. 2020 [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-noise-in-europe>
146. European Environment Agency. Health risks caused by environmental noise in Europe [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 21]. p. 12. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/health-risks-caused-by-environmental#:~:text=Long-term exposure to environmental noise is estimated to contribute,people suffer high sleep disturbance.>
147. Khomenko S, Cirach M, Barrera-Gómez J, Pereira-Barboza E, Jungman T, Mueller N, et al. Impact of road traffic noise on annoyance and preventable mortality in European cities: A health impact assessment. *Environ Int*. 2022 Apr 1;162:107160.
148. World Health Organization. Regional Office for Europe. Environmental noise guidelines for the European Region. 2018; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279952>
149. Mapa estratègic de soroll [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://sig.gencat.cat/visors/soroll.html>
150. WHO 2011. World Health Regional Office for Europe. European Commission. Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe. Copenhagen. 2011;126.
151. Tobías A, Recio A, Díaz J, Linares C. Health impact assessment of traffic noise in Madrid (Spain). *Environ Res* [Internet]. 2015;137:136–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.011>
152. Van Kempen E, Babisch W. The quantitative relationship between road traffic noise and hypertension: A meta-analysis [Internet]. Vol. 30, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2012 [cited 2020 Oct 12]. p. 1075–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473017/>

153. Fuks KB, Weinmayr G, Basagaña X, Gruzieva O, Hampel R, Oftedal B, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Mar 13];38(13):983–90. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/13/983/2439478>
154. Foraster M, Künzli N, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Vila J, et al. High blood pressure and long-term exposure to indoor noise and air pollution from road traffic. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Mar 13];122(11):1193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003348/>
155. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, Schindler C, Künzli N, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: Systematic review and meta-analysis. Vol. 123, *Environmental Health Perspectives*. Public Health Services, US Dept of Health and Human Services; 2015. p. 381–9.
156. Clark C, Sbihi H, Tamburic L, Brauer M, Frank LD, Davies HW. Association of Long-Term Exposure to Transportation Noise and Traffic-Related Air Pollution with the Incidence of Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Mar 13];125(8). Available from: [/pmc/articles/PMC5783665/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35783665/)
157. Sørensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Becker T, Tjønneland A, Overvad K, et al. Long-Term Exposure to Road Traffic Noise and Incident Diabetes: A Cohort Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Mar 13];121(2):217. Available from: [/pmc/articles/PMC3569689/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569689/)
158. Christensen JS, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Nordsborg RB, Jensen SS, Sørensen TIA, et al. Long-term exposure to residential traffic noise and changes in body weight and waist circumference: A cohort study. *Environ Res* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Mar 13];143(Pt A):154–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492400/>
159. Eriksson C, Hilding A, Pyko A, Bluhm G, Pershagen G, Östenson CG. Long-term aircraft noise exposure and body mass index, waist circumference, and type 2 diabetes: a prospective study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 13];122(7):687–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800763/>
160. Kälisch H, Hennig F, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Jakobs H, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: The Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 12];35(13):853–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194529/>
161. Foraster M, Eze IC, Schaffner E, Vienneau D, Héritier H, Endes S, et al. Exposure to Road, Railway, and Aircraft Noise and Arterial Stiffness in the SAPALDIA Study: Annual Average Noise Levels and Temporal Noise Characteristics. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Mar 13];125(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934719/>
162. Sørensen M, Hvidberg M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Lillelund KG, Jakobsen J, et al. Road traffic noise and stroke: A prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32(6):737–44.
163. Beelen R, Hoek G, Houthuijs D, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, et al. The joint association of air pollution and noise from road traffic with cardiovascular mortality in a cohort study. *Occup Environ Med*. 2009;66(4):243–50.
164. Gan WQ, Davies HW, Koehoorn M, Brauer M. Association of long-term exposure to community noise and traffic-related air pollution with coronary heart disease mortality. *Am J Epidemiol*. 2012;175(9):898–906.
165. Halonen JI, Hansell AL, Gulliver J, Morley D, Blangiardo M, Fecht D, et al. Road traffic noise is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and all-cause mortality in London. *Eur Heart J*. 2015;36(39):2653–61.
166. Seidler AL, Hegewald J, Schubert M, Weihofen VM, Wagner M, Dröge P, et al. The effect of aircraft, road, and railway traffic noise on stroke - Results of a case-control study based on secondary data. *Noise Heal*. 2018 Jul 1;20(95):152–61.
167. Sørensen M, Poulsen AH, Hvidtfeldt UA, Münzel T, Thacher JD, Ketzler M, et al. Transportation noise and risk of stroke: a nationwide prospective cohort study covering Denmark. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Mar 16];50(4):1147–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755127/>
168. Roswall N, Pyko A, Ögren M, Oudin A, Rosengren A, Lager A, et al. Long-Term Exposure to Transportation Noise and Risk of Incident Stroke: A Pooled Study of Nine Scandinavian Cohorts. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Mar 16];129(10). Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/EHP8949>
169. Héritier H, Vienneau D, Foraster M, Eze IC, Schaffner E, Thiesse L, et al. Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study from Switzerland. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Mar 13];32(4):307–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280950/>
170. Pyko A, Andersson N, Eriksson C, De Faire U, Lind T, Mitkovskaya N, et al. Long-term transportation noise exposure and incidence of ischaemic heart disease and stroke: A cohort study. *Occup Environ Med*. 2019;76(4):201–7.
171. Andersson EM, Ögren M, Molnár P, Segersson D, Rosengren A, Stockfelt L. Road traffic noise, air pollution and cardiovascular events in a Swedish cohort. *Environ Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 13];185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278155/>
172. Cai Y, Hodgson S, Blangiardo M, Gulliver J, Morley D, Fecht D, et al. Road traffic noise, air pollution and incident cardiovascular disease: A joint analysis of the HUNT, EPIC-Oxford and UK Biobank cohorts. *Environ Int* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Dec 11];114:191–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518662/>
173. Bräuner E V., Jørgensen JT, Duun-Henriksen AK, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, et al. Association Between Long-Term Exposure to Wind Turbine Noise and the Risk of Stroke: Data From the Danish Nurse Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14).
174. Vienneau D, Saucy A, Schäffer B, Flückiger B, Tangermann L, Stafoggia M, et al. Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: 15-years of follow-up in a nationwide prospective cohort in Switzerland. *Environ Int* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Mar 13];158:106974. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106974>

175. Thacher JD, Hvidtfeldt UA, Poulsen AH, Raaschou-Nielsen O, Kettel M, Brandt J, et al. Long-term residential road traffic noise and mortality in a Danish cohort. *Environ Res*. 2020 Aug 1;187:109633.
176. Tobías A, Díaz J, Saez M, Carlos Alberdi J. Use of poisson regression and Box-Jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(8):765-71.
177. Tobías A, Recio A, Díaz J, Linares C. Noise levels and cardiovascular mortality: A case-crossover analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):496-502.
178. Hart JE, Rimm EB, Rexrode KM, Laden F. Changes in traffic exposure and the risk of incident myocardial infarction and all-cause mortality. *Epidemiology*. 2013;24(5):734-42.
179. Recio A, Linares C, Banegas JR, Díaz J. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: An integrative model of biological mechanisms. *Environ Res* [Internet]. 2016;146:359-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036>
180. Schmidt FP, Basner M, Kröger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Mar 12];34(45):3508-14. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/45/3508/435199>
181. Münzel T, Daiber A, Steven S, Tran LP, Ullmann E, Kossmann S, et al. Effects of noise on vascular function, oxidative stress, and inflammation: mechanistic insight from studies in mice. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Mar 12];38(37):2838-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329261/>
182. Babisch W. Updated exposure-response relationship between road traffic noise and coronary heart diseases: A meta-analysis. *Noise Heal* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 12];16(68):1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583674/>
183. Beutel ME, Jünger C, Klein EM, Wild P, Lackner K, Blettner M, et al. Noise Annoyance Is Associated with Depression and Anxiety in the General Population-The Contribution of Aircraft Noise. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 12];11(5):e0155357. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155357>
184. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, Van Balkom AJLM, Penninx BWJH. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 12];208(3):223-31. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/anxiety-and-new-onset-of-cardiovascular-disease-critical-review-and-metaanalysis/C6A10A1F09B864568234D3983D05114E>
185. Münzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sørensen M. Environmental Noise and the Cardiovascular System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018.
186. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, Asmir I, Shiran A, Flugelman MY, et al. Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. *Am J Cardiol*. 2004 Apr 1;93(7):947-9.
187. Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2022 Mar 12];27(4):223-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.4960270411>
188. Bettencourt LMA, Lobo J, Helbing D, Kühnert C, West GB. Growth, innovation, scaling, and the pace of life in cities. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Apr 24 [cited 2022 Apr 22];104(17):7301. Available from: </pmc/articles/PMC1852329/>
189. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, Van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Sep 7];72(1):42-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146191/>
190. Levy I, Mihele C, Lu G, Narayan J, Brook JR. Evaluating Multipollutant Exposure and Urban Air Quality: Pollutant Interrelationships, Neighborhood Variability, and Nitrogen Dioxide as a Proxy Pollutant. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Dec 27];122(1):65. Available from: </pmc/articles/PMC3888565/>
191. Forastiere F, Peters A. Invited Perspective: The NO₂ and Mortality Dilemma Solved? Almost There! *Environ Health Perspect* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 11];129(12). Available from: <https://doi.org/10.1289/EHP10286> Refersto <https://doi.org/10.1289/EHP9044>
192. Gu J, Shi Y, Chen N, Wang H, Chen T. Ambient fine particulate matter and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic strokes and transient ischemic attack in 248 Chinese cities. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Dec 7];715. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007884/>
193. Burnett RT, Arden Pope C, Ezzati M, Olives C, Lim SS, Mehta S, et al. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 2];122(4):397-403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518036/>
194. Shin HH, Cohen AJ, Pope CA, Ezzati M, Lim SS, Hubbell BJ, et al. Meta-Analysis Methods to Estimate the Shape and Uncertainty in the Association Between Long-Term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter and Cause-Specific Mortality Over the Global Concentration Range. *Risk Anal* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Feb 2];36(9):1813-25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/risa.12421>
195. James P, Hart JE, Banay RF, Laden F. Exposure to Greenness and Mortality in a Nationwide Prospective Cohort Study of Women. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Mar 26];124(9):1344. Available from: </pmc/articles/PMC5010419/>

196. Gascon M, Zijlema W, Vert C, White MP, Nieuwenhuijsen MJ. Outdoor blue spaces, human health and well-being: A systematic review of quantitative studies. Vol. 220, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Elsevier GmbH; 2017. p. 1207–21.
197. Tétéreault LF, Perron S, Smargiassi A. Cardiovascular health, traffic-related air pollution and noise: are associations mutually confounded? A systematic review. *Int J Public Health* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 16];58(5):649. Available from: /pmc/articles/PMC3907786/
198. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: Mechanistic insights [Internet]. Vol. 61, *Diabetes*. Diabetes; 2012 [cited 2020 Sep 7]. p. 3037–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172950/>
199. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: Part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(8):550–6.
200. Bauwelinck M, Zijlema WL, Bartoll X, Vandenheede H, Cirach M, Lefebvre W, et al. Residential urban greenspace and hypertension: A comparative study in two European cities. *Environ Res*. 2020 Dec 1;191:110032.
201. Twohig-Bennett C, Jones A. The health benefits of the great outdoors: A systematic review and meta-analysis of greenspace exposure and health outcomes. *Environ Res* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Mar 26];166:628–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982151/>
202. Doubleday A, Knott CJ, Hazlehurst MF, Bertoni AG, Kaufman JD, Hajat A. Neighborhood greenspace and risk of type 2 diabetes in a prospective cohort: the Multi-Ethnicity Study of Atherosclerosis. *Environ Heal* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Mar 26];21(1). Available from: /pmc/articles/PMC8762964/
203. Yang B-Y, Guo Y, Markevych I, Qian Z (Min), Bloom MS, Heinrich J, et al. Association of Long-term Exposure to Ambient Air Pollutants With Risk Factors for Cardiovascular Disease in China. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Mar 8 [cited 2019 Mar 11];2(3):e190318. Available from: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2019.0318>
204. European Heart Network. CVD Statistics 2017 [Internet]. European Heart Network. 2018 [cited 2021 Aug 23]. Available from: <https://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
205. Sandström T, Frew AJ, Svartengren M, Viegi G. The need for a focus on air pollution research in the elderly.
206. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study.
207. Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, Nakayama T, Nakatsuka H, Ito H, et al. Stroke mortality associated with environmental tobacco smoke among never-smoking Japanese women: A prospective cohort study. *Prev Med (Baltim)*. 2014 Oct 1;67:41–5.
208. Kondo MC, Fluehr JM, McKeon T, Branas CC. Urban green space and its impact on human health [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510520/>
209. Reinholdsson M, Palstam A, Sunnerhagen KS. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2022 Mar 26];91(16):e1461–7. Available from: <https://n.neurology.org/content/91/16/e1461>
210. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What Causes Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke? *Stroke* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Nov 2];43(11):3018–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.112.665141>
211. Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. 2014;
212. Kenmuir CL, Hammer M, Jovin T, Reddy V, Wechsler L, Jadhav A. Predictors of outcome in patients presenting with acute ischemic stroke and mild stroke scale scores. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Nov 2];24(7):1685–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944544/>
213. Cucchiara B, George DK, Kasner SE, Knutsson M, Denison H, Ladenvall P, et al. Disability after minor stroke and TIA: A secondary analysis of the SOCRATES trial. *Neurology*. 2019 Aug 13;93(7):E708–16.
214. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang K-C, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2021 Nov 2];53(1):126–126. Available from: <https://n.neurology.org/content/53/1/126>
215. Dadvand P, Wright J, Martinez D, Basagaña X, McEachan RRC, Cirach M, et al. Inequality, green spaces, and pregnant women: Roles of ethnicity and individual and neighbourhood socioeconomic status. *Environ Int*. 2014 Oct 1;71:101–8.
216. Dadvand P, Ostro B, Figueras F, Foraster M, Basagaña X, Valentín A, et al. Residential proximity to major roads and term low birth weight: The roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 26];25(4):518–25. Available from: https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2014/07000/Residential_Proximity_to_Major_Roads_and_Term_Low.8.aspx
217. Cesaroni G, Porta D, Badaloni C, Stafoggia M, Eeftens M, Meliefste K, et al. Nitrogen dioxide levels estimated from land use regression models several years apart and association with mortality in a large cohort study. *Environ Heal* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 20];11(1):48. Available from: /pmc/articles/PMC3407745/
218. Eeftens M, Beelen R, Fischer P, Brunekreef B, Meliefste K, Hoek G. Stability of measured and modelled spatial contrasts in NO₂ over time. *Occup Environ Med* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Mar 20];68(10):765–70. Available from: <https://oem.bmj.com/content/68/10/765>

219. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Apr 15];109(21):2655-71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8>
220. Avellaneda-Gómez C, Roquer J, Vivanco-Hidalgo R. Reconocimiento de la contaminación atmosférica como factor de riesgo de ictus en las guías de práctica clínica para las enfermedades cerebrovasculares: revisión de la literatura. *Neurología* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Mar 25];36(6):480-3. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-reconocimiento-contaminacion-atmosferica-como-factor-S0213485320302656>
221. EXPANSE | Improving urban population health [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://expanseproject.eu/>

11. ANNEXOS

11.1. Annex A. Escala de gravetat de l'ictus de la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Es mostra l'adaptació a l'espanyol de la escala *National Institute of Health (NIHSS)** donat que no existeix una traducció oficial al català.

<p>1.A Nivel de conciencia. El investigador debe elegir una respuesta, aunque obstáculos como la intubación, barreras lingüísticas o traumas/ vendajes orotraqueales impidan una evaluación completa. Se puntúa un 3 sólo si el paciente no hace ningún movimiento (a excepción de posturas reflejas) en respuesta a la estimulación dolorosa.</p>	<p>0: Alerta, vigil. Nivel de conciencia normal.</p> <p>1: Somnoliento. Se despierta y responde a estímulos verbales.</p> <p>2: Estuporoso. Se despierta y responde sólo frente a estímulos dolorosos o repetitivos.</p> <p>3: Responde sólo con reflejos motores o efectos autonómicos o no responde en absoluto, flácido, arrefléctico.</p>
<p>1.B Preguntas LOC. Se le pregunta al paciente el mes y su edad. La respuesta debe ser correcta; no hay puntuación parcial por aproximarse. Los pacientes afásicos y estuporosos que no comprenden las preguntas puntuarán 2. A los pacientes incapaces de hablar a causa de intubación endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria severa de cualquier causa, barreras lingüísticas o cualquier otro problema no secundario a afasia se les da un 1. Es importante que sólo la respuesta inicial sea valorada y que el examinador no ayude al paciente con apuntes verbales o no verbales.</p>	<p>0: Responde ambas preguntas correctamente.</p> <p>1: Responde una pregunta correctamente.</p> <p>2: No responde ninguna pregunta correctamente.</p>
<p>1.C Órdenes LOC. Se le pide al paciente que abra y cierre los ojos y luego que apriete y afloje la mano no parética. Sustituirlo por otra orden sencilla si no puede utilizar las manos. Puntúa si hace el intento, pero no lo completa por debilidad. Si el paciente no responde a la orden se le muestra la tarea a realizar (pantomima) y se puntúa el resultado (sigue dos, una o ninguna orden). A los pacientes con traumatismos, amputación u otro impedimento físico se les darán órdenes sencillas que se adapten a su situación. Se puntúa sólo el primer intento.</p>	<p>0: Realiza ambas tareas correctamente.</p> <p>1: Realiza una tarea correctamente.</p> <p>2: No realiza ninguna tarea correctamente.</p>

<p>2. Mirada. Sólo se explorarán movimientos horizontales. Se puntúan movimientos oculares voluntarios o reflejos (oculocefálicos), pero no se realizarán pruebas calóricas. Si el paciente tiene una desviación conjugada de la mirada que puede ser vencida por actividad voluntaria o refleja la puntuación será 1. Si el paciente tiene una paresia periférica aislada (nervio craneal III, IV o VI) la puntuación será 1. La mirada es valorable en todos los pacientes afásicos. A los pacientes con traumatismo ocular, vendajes, ceguera preexistente u otra alteración de la agudeza visual o de los campos visuales se les explorará con movimientos reflejos y según la preferencia del investigador. Establecer contacto ocular y moverse de un lado a otro del paciente clarificará ocasionalmente la presencia de una parálisis parcial de la mirada.</p>	<p>0: Normal</p> <p>1: Parálisis parcial de la mirada. Esta puntuación se da cuando la mirada es anormal en uno o ambos ojos, pero no están presentes la desviación oculocefálica o la parálisis total de la mirada.</p> <p>2: Desviación oculocefálica o parálisis total de la mirada que no se vencen con maniobras oculocefálicas.</p>
<p>3. Visual. Los campos visuales (cuadrantes superiores e inferiores) se exploran por confrontación, utilizando contaje de dedos o amenaza visual según se considere adecuado. El paciente debe hacerlo de forma correcta, pero si mira claramente al lado en que se mueven los dedos se puntúa como normal. Si existe ceguera o enucleación unilateral se puntúan los campos visuales en el otro ojo. Se puntúa 1 si se encuentra una nítida asimetría o una cuadrantanopsia. Si el paciente es ciego por cualquier causa se puntúa 3. En este punto se realiza una doble estimulación simultánea; si hay extinción el paciente recibe un 1 y los resultados se utilizan para el apartado 11.</p>	<p>0: Sin déficits campimétricos.</p> <p>1: Hemianopsia parcial, cuadrantanopsia.</p> <p>2: Hemianopsia homónima.</p> <p>3: Hemianopsia homónima bilateral, ceguera (incluyendo ceguera cortical).</p>
<p>4. Parálisis facial. Pedir al paciente que enseñe los dientes, levante las cejas y cierre los ojos (verbalmente o utilizando pantomima). Puntuar la simetría de la mueca a estímulos dolorosos en pacientes poco reactivos o que no comprenden. Si la cara está tapada por vendajes, tubos orotraqueales u otras barreras físicas se deberían retirar en la medida de lo posible.</p>	<p>0: Movimientos normales y simétricos.</p> <p>1: Paresia ligera (borramiento del surco nasolabial, asimetría al sonreír).</p> <p>2: Parálisis parcial (parálisis total o casi total de la cara inferior).</p> <p>3: Parálisis completa de uno o ambos lados (ausencia de movimientos faciales en cara inferior y superior).</p>

<p>5 y 6. Motor. Brazo y pierna. La extremidad se sitúa en la posición correcta: extender los brazos (con las palmas hacia abajo) 90o si el paciente está sentado y 45o si está en decúbito supino y la pierna 30o (siempre explorado en decúbito). Claudica si el brazo cae antes de 10 s o la pierna antes de 5 s. Al paciente afásico se le insiste verbalmente y con pantomima, pero no con estímulos dolorosos. Exploramos cada extremidad empezando por el brazo no parético. Sólo en caso de amputación o fusión articular en hombro o cadera se puntúa 9 y el examinador debe escribir claramente la explicación de porqué puntúa 9.</p>	<p>0: No claudica. La extremidad se mantiene a 90o (o 45o) durante los 10 s. BM±: 5</p> <p>1: Claudica, la extremidad se mantiene a 90o (o 45o), pero claudica antes de los 10 s; no golpea la cama u otro soporte. BM: 4</p> <p>2: Algún esfuerzo contra gravedad, la extremidad no puede llegar o mantenerse (si fue ayudado) a 90o (o 45o) grados, claudica hacia la cama, pero hace algún esfuerzo contra la gravedad. BM: 3</p> <p>3: No hace esfuerzo contra la gravedad, la extremidad cae. BM: 2-1</p> <p>4: Ningún movimiento. BM: 0</p> <p>9: Amputación, fusión articular. Explicación:</p> <p>5 a. Brazo izquierdo 5 b. Brazo derecho</p>
---	---

	<p>0: No claudica. La pierna se mantiene a 30o durante 5 s. BM: 5</p> <p>1: Claudica. La pierna cae al final del período de 5 s, pero no golpea la cama. BM: 4</p> <p>2: Algún esfuerzo contra gravedad; la pierna cae a la cama en los 5 s, pero hace algún esfuerzo contra la gravedad. BM: 3</p> <p>3: No hace esfuerzo contra la gravedad; la pierna cae inmediatamente a la cama. BM: 2-1</p> <p>4: Ningún movimiento. BM: 0</p> <p>9: Amputación, fusión articular. Explicación:</p> <p>6 a. Pierna izquierda 6 b. Pierna derecha</p>
<p>7. Ataxia de miembros. Este ítem pretende descartar la existencia de una lesión cerebelosa unilateral. Se explora con los ojos abiertos. En caso de déficit visual debemos asegurarnos de que la prueba se realiza en el campo visual intacto. Las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla se realizan en ambos lados y se puntúa la ataxia sólo cuando es desproporcionada a la debilidad. No hay ataxia (ausente) en un paciente que no comprende o está paralizado. Sólo en caso de amputación o fusión articular se puntúa 9, y el examinador debe escribir claramente el porqué. En caso de ceguera explorar tocando la nariz desde la posición de brazo extendido.</p>	<p>0: Ausente.</p> <p>1: Presente en una extremidad.</p> <p>2: Presente en dos extremidades Si está presente se localiza en: Brazo derecho: 1: Sí; 0: No; 9: amputación o fusión articular, explicación. Brazo izquierdo: 1: Sí; 0: No; 9: amputación o fusión articular, explicación. Pierna derecha: 1: Sí; 0: No; 9: amputación o fusión articular, explicación. Pierna izquierda: 1: Sí; 0: No; 9: amputación o fusión articular, explicación.</p>

<p>8. Sensibilidad. Valoramos la sensación o muecas ante el pinchazo y la retirada a estímulos dolorosos en el paciente estuporoso o afásico. Sólo puntúa la pérdida de sensibilidad atribuida al ictus y deben explorarse tantas áreas corporales como sean necesarias para confirmar la hemihipoestesia (brazos [no manos], piernas, tronco, cara). Una puntuación de 2 «severo o total» deberá darse sólo en caso de que una pérdida de sensibilidad severa o total pueda ser claramente demostrada. Por tanto pacientes estuporosos y afásicos recibirán probablemente una puntuación de 1 o 0. El paciente con un ictus de tronco que presenta una pérdida de sensibilidad bilateral puntuará un 2. Si el paciente no responde y está cuadripléjico puntuará un 2. A los pacientes en coma (ítem 1a = 3) se les da arbitrariamente un 2 en este apartado.</p>	<p>0: Normal. Sin disminución de la sensibilidad.</p> <p>1: Ligera a moderada disminución de la sensibilidad. El paciente nota que el pinchazo es menos intenso o más apagado en el lado afecto; o hay una pérdida de dolor superficial con el pinchazo, pero el paciente se da cuenta de que está siendo tocado.</p> <p>2: Severa a total pérdida de sensibilidad. El paciente no se da cuenta de que está siendo tocado en la cara, brazo y pierna.</p>
<p>9. Lenguaje. Valorar la comprensión y expresión del lenguaje (fluencia, nominación, repetición y comprensión). Se puede obtener mucha información acerca de la comprensión durante el examen de los apartados previos. A los pacientes intubados se les solicitará que escriban. El paciente en coma (ítem 1a = 3) será puntuado de forma arbitraria con un 3 en este apartado. El examinador debe elegir una puntuación en el paciente estuporoso o poco colaborador, teniendo en cuenta que un 3 se utilizará sólo en el caso de que el paciente presente mutismo o no cumpla ninguna orden sencilla.</p>	<p>0: Normal, sin afasia.</p> <p>1: Afasia ligera a moderada. Errores de nominación, parafasias y/o afectación de la comprensión o expresión. Afasia incompleta. Pérdida obvia de fluencia o de facilidad de comprensión sin una gran limitación en las ideas expresadas o en la forma de expresarlas.</p> <p>2: Afasia severa. Afasia de Broca. Afasia de Wernicke. Afasia transcortical. Afasia nominal.</p> <p>3: Afasia global o mutismo.</p>
<p>10. Disartria. Sólo en caso de que el paciente esté intubado o tenga otras barreras físicas para emitir lenguaje puntuaremos este apartado con un 9, dejando claramente escrita la explicación de porqué puntuamos así.</p>	<p>0: Normal.</p> <p>1: Ligera a moderada. Desde pronunciar mal algunas palabras a ser entendido con alguna dificultad.</p> <p>2: Severa o anartria. El lenguaje llega a ser incomprensible en ausencia de afasia (o desproporcionado al grado de ésta) o el paciente está anártrico.</p>

<p>11. Extinción e inatención (negligencia). Durante la exploración previa se puede obtener información suficiente para identificar negligencia. Si el paciente tiene un severo déficit visual evitaremos la doble estimulación simultánea y si la cutánea es normal lo puntuaremos como normal. Si el paciente está afásico pero parece atender en ambos lados lo puntuaremos como normal. No reconocer su propia mano u orientarse sólo en un lado del espacio puntúa como 2. Como la anomalía se puntúa sólo si está presente, no debemos dejar de explorar este apartado.</p>	<p>0: Sin anomalía.</p> <p>1: Inatención o extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal. Sólo afecta a una modalidad.</p> <p>2: Negligencia o extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal. Afecta a más de una modalidad.</p>
<p>*Adaptació obtinguda de: Montaner, J., Àlvarez-Sabín, J., 2006. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al Español. <i>Neurología</i> 21, 192-202.</p> <p>*BM= balanç muscular</p>	

11.2. Annex B. Material i mètodes (article 1)

Disseny de l'estudi

Per respondre als objectius 1 i 2 d'aquesta tesi doctoral s'ha dissenyat un estudi de cohorts utilitzant dades de la població adulta de Catalunya.

Fonts d'informació i selecció dels subjectes

L'estudi s'ha elaborat amb les dades de salut de la població de Catalunya sol·licitades a través del Programa d'anàlisi de dades per a la recerca i la innovació en salut de Catalunya, PADRIS (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries, AQuAS). El PADRIS (1) té la missió de posar a disposició de la comunitat científica les dades sanitàries relacionades per impulsar la recerca, la innovació i l'avaluació en salut mitjançant l'accés a la reutilització i el creuament de les dades sanitàries generades pel sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), d'acord amb el marc legal i normatiu, els principis ètics i de transparència envers la ciutadania del programa.

El Sistema de Salut Català integra en una xarxa única d'ús públic (SISCAT) tots els recursos sanitaris (centres hospitalaris, equips d'atenció primària, centres d'internament sociosanitaris, centres de salut mental amb internament, recursos de transport sanitari urgent i altres serveis sanitaris) i dona servei al total de la població (7.448.332 habitants a Catalunya a data del 2016, inici del seguiment de la cohort d'estudi), donat que es garanteix una cobertura sanitària d'accés públic i universal a tots els residents de Catalunya. Més del 90% de la població adulta catalana és usuària del SISCAT (2).

En el Registre Central d'Assegurats (RCA) es troba la informació sociodemogràfica de tots els residents de Catalunya usuaris del SISCAT, que els identifica amb un

identificador únic. Amb aquest identificador és possible identificar cada individu entre les múltiples bases de dades administratives del sistema sanitari català, incloent-hi el conjunt mínim bàsic de dades d'hospitalitzacions agudes (CMBD-HA), amb la informació de l'activitat d'hospitalització d'aguts incloent-hi els diagnòstics a l'alta; el conjunt mínim bàsic de dades d'atenció primària (CMBD-AP), en què es pot trobar, entre altres, informació sobre les comorbiditats de cada individu, i el registre de dispensació farmacèutica. Els CMBD registren la informació utilitzant els codis de la Classificació Internacional de Malalties (CIM): per a les dades d'aquest estudi, el CMBD-HA emprava la novena edició del CIM (CIM-9) i el CMBD-AP utilitzava la desena edició (CIM-10). Per la seva banda, el registre de dispensació farmacèutica utilitza els codis de la classificació internacional WHOCC-ATC/DDD (3). Aquests registres tenen un sistema de validació automàtic per assegurar la validesa de les dades i per identificar potencials errors. A més, estan sotmesos a auditories externes que de manera periòdica avaluen la qualitat i la validesa de les dades. Aquestes auditories externes es realitzen en qualsevol moment que hi ha una sospita d'error sistemàtic en el registre o, si no se'n detecta cap, cada tres o cinc anys.

La cohort principal de l'estudi són individus adults (≥ 18 anys) inscrits en l'RCA a data d'1 de gener de 2016. Com que l'objectiu és identificar el primer episodi d'ictus, els individus amb un diagnòstic previ (abans de l'1 de gener de 2016) de malaltia cerebrovascular (ICD 10 = G45x, I61x i I63x al CMBD-AP) han estat exclosos de la cohort.

Per a poder determinar els nivells d'exposició als determinants mediambientals, s'ha georeferenciat cada participant partint de l'adreça de residència registrada en l'RCA en la data d'inici del seguiment. Aquesta georeferència s'ha realitzat en diferents passos. Primer, s'han extret les adreces registrades en l'RCA per a cada individu de la cohort, que es troben al sistema com una variable de text lliure que inclou el tipus de via, el nom de la via, el número de portal o kilòmetre i el municipi. El PADRIS va cedir aquesta informació sense cap tipus d'identificació ni variable clínica o sociodemogràfica associada per tal de no comprometre la confidencialitat de les dades. En segon terme, s'han processat les dades per tal d'obtenir una llista d'adreces úniques corresponents a tots els individus de la cohort. Posteriorment, s'han utilitzat diferents aproximacions per tal d'obtenir les coordenades corresponents a cada adreça. Com a primer pas, s'ha utilitzat un algoritme de processament de dades desenvolupat per l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal) que permet enviar de manera seqüencial cada adreça a dos sistemes de georeferenciació d'accés obert, CartoCiudad (4) i OpenAddresses (5). Aquest algoritme permet obtenir, per a cada adreça, una o més coordenades potencialment vàlides en relació amb les ràtios de concordança entre cada element de l'adreça enviada (tipus de via, nom de la via, portal o kilòmetre i municipi) i les adreces disponibles a les seves bases de dades. Per tal de seleccionar una única coordenada vàlida (i fiable) per a cada adreça, els resultats obtinguts han estat sotmesos a diversos filtres per a validar que el municipi, el nom de la via i el portal o kilòmetre concorden amb els que s'han sol·licitat. En cas d'obtenir més d'una respostes vàlides per a cada sistema de georeferència, s'han prioritzat les coordenades obtingudes per CartoCiudad, donat que es consideren més aproximades, atès que estan mesurades a nivell del carrer (mentre que les coordenades obtingudes per OpenAddresses estan calculades al centre dimensional de l'edifici). De manera paral·lela, s'ha contactat amb l'Institut

Cartogràfic de Catalunya (ICC) per obtenir accés a una interfície del seu sistema de georeferència, que ha estat adaptat per a aquest projecte per tal de poder processar de manera més ràpida (i en major volum) totes les adreces per a les quals no s'ha obtingut cap coordenada (o s'hi han detectat errors) amb el primer mètode. Les coordenades obtingudes per aquest sistema han estat sotmeses al mateix procés de validació. Les coordenades seleccionades amb tots dos mètodes han estat també sotmeses a un control de qualitat realitzat per tècnics GIS de l'ISGlobal mitjançant la inspecció visual dels resultats i fent una comprovació aleatòria de diverses adreces, tot comprovant-ne la fiabilitat. Per acabar, la llista d'adreces i coordenades vàlides s'ha compartit amb els tècnics PADRIS per tal de vincular-les a cada individu. En la cohort de l'estudi cedida per PADRIS, per tant, no s'han inclòs les adreces, només les coordenades.

Període d'estudi

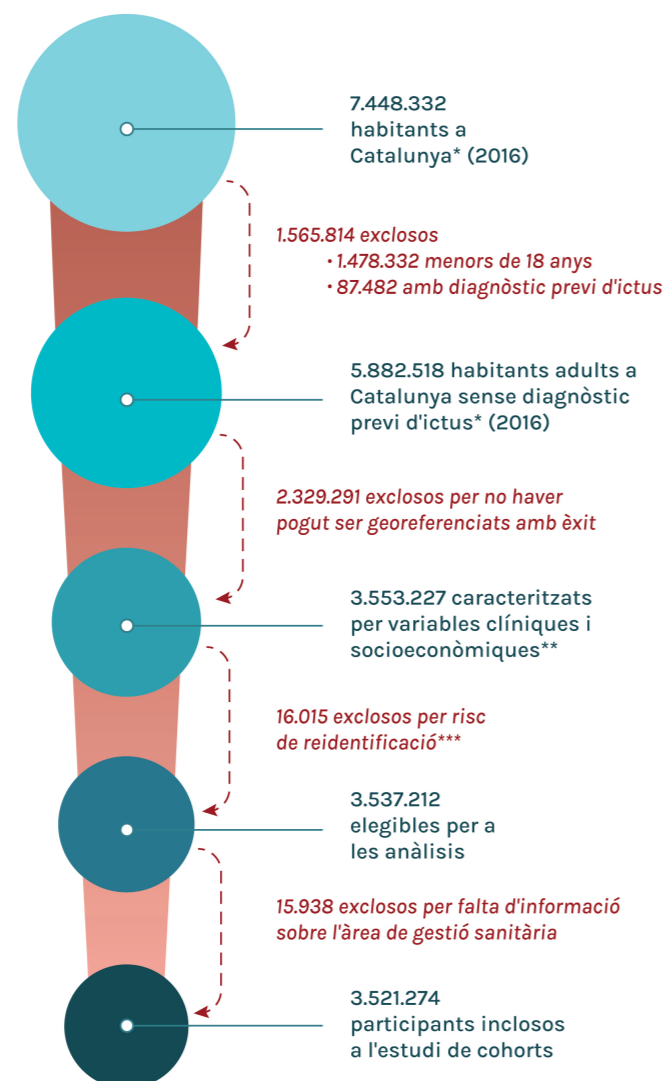
En la cohort final (i principal de l'estudi) s'han inclòs 3.521.274 participants (**Figura 1: Població d'estudi i procés de selecció**), que han estat seguits durant un període d'estudi de dos anys (de l'1 de gener de 2016 al 31 de desembre de 2017).

S'han aplicat diversos criteris a l'hora de triar el període de seguiment de la cohort. Per tal de d'assolir l'objectiu principal de l'estudi, s'ha considerat necessària la selecció d'una cohort recent que reflectís quin és el context actual respecte de l'associació a l'exposició a determinants ambientals i l'ictus isquèmic. El CMBD-HA ha estat la font utilitzada per a definir els casos (**vegeu el subapartat Definició de les variables d'interès: Variable dependent**). Encara que el CMBD-HA està operatiu des de l'any 1993, la normativa per a consensuar i homogeneïtzar la declaració de les malalties data de 2014 i va entrar en vigor a l'any 2015 (6). És esperable, per tant, que per a 2015 les dades disponibles al CMBD-HA siguin homogènies entre els centres hospitalaris de tot Catalunya. Inicialment, es va fer servir l'RCA per a identificar una cohort d'individus adults (≥ 18 anys) inscrits en l'RCA a data d'1 de gener de 2015. No obstant això, en considerar que els models disponibles d'exposició anual a contaminants atmosfèrics eren models per a l'any 2010 i models ajustats temporalment per a l'any 2015 (**vegeu el subapartat Definició de les variables d'interès: Variables independents**), i per evitar que el període d'exposició a contaminants atmosfèrics no precedís el període de seguiment de la cohort, s'ha decidit iniciar el seguiment de la cohort principal a data d'1 de gener de 2016.

D'altra banda, també es va considerar inicialment establir un període de seguiment més llarg, però s'ha limitat a dos anys per dos motius. L'actualització de les dades del CMBD-HA es du a terme durant els 6 mesos posteriors a l'any finalitzat (és a dir, el CMBD-HA de 2018 es va tancar completament al juny de 2019, i el de 2019, a mitjans de 2020). Degut a la pandèmia per SARS-CoV-2, l'actualització de les dades de 2019 es va anar posposant per prioritzar les notificacions per covid, de tal manera que, quan es va sol·licitar l'extracció de la cohort (juliol de 2020), no hi havia disponible les dades per a 2019. D'altra banda, en realitzar les anàlisis descriptives de les dades de la cohort entre 2016 i finals de 2018, es van detectar un nombre inesperadament baix de casos d'ictus isquèmic/AIT per a l'any 2018. En discutir els resultats amb els tècnics PADRIS, se'ns va comunicar un retard en l'actualització de les dades per a 2018, per la qual cosa alguns casos d'ictus isquèmic o AIT podrien no haver-se

inclòs en la cohort. S'ha considerat, per tant, tancar el seguiment de la cohort el 31 de desembre de 2017 (i excloure'n el seguiment per a l'any 2018) per evitar possibles biaixos.

En les anàlisis de sensibilitat s'ha considerat un període de seguiment més prolongat (de l'1 de gener de 2015 al 31 de desembre de 2017), tot inclouent-hi les dades personals des de 2015. Per definir aquesta cohort per a anàlisis de sensibilitat s'han utilitzat els mateixos criteris d'inclusió i exclusió que per a la cohort principal, i s'han inclòs 3.606.327 participants amb un seguiment de 3 anys.



▲ **Figura 1. Població d'estudi i procés de selecció**

* Individus registrats en l'RCA

** Les característiques basals per als individus georeferenciats i no georeferenciats es mostren en el material suplementari de l'article publicat (vegeu els apartats 5.1. Article 1 i 5.1.1 Material suplementari de l'article 1, Taula S1). Les adreces no es van poder georeferenciar per errors en el registre.

*** El PADRIS aplica un procés d'anonimització de les dades que assegura que les dades cedides als investigadors no permetin la identificació indirecta d'individus específics.

Definició de les variables d'interès

Per a cada individu inclòs a la cohort s'han recollit les següents variables:

Variables independents: nivells de contaminació atmosfèrica i espais verds.

Per avaluar l'efecte de la contaminació atmosfèrica a llarg termini, s'ha determinat l'exposició individual (segons la residència) dels nivells ambientals per als contaminants $PM_{2.5}$, BC i NO_2 previs a l'inici del seguiment.

Els estudis epidemiològics dels efectes sobre la salut de la contaminació de l'aire requereixen avaluacions precises de l'exposició en llocs dels quals no es disposa de mesures directes dels nivells de contaminants (per exemple, al lloc de residència dels individus) per tal de minimitzar la classificació errònia de l'exposició. Alguns mètodes emprats per a dur a terme aquesta tasca inclouen, entre d'altres, la interpolació espacial (per exemple, per al mètode krigatge), models de proximitat o modelització de la dispersió dels contaminants (7). No obstant això, la contaminació atmosfèrica intraurbana es caracteritza per una gran variabilitat espacial dels contaminants, amb un ràpid descens dels nivells de contaminants des de la font d'emissió. Les variacions a petita escala en les concentracions de contaminants no són identificables mitjançant la majoria de tècniques d'interpolació basades en l'avaluació de la densitat i la distribució espacial de les fonts dels contaminants (7). A més, els models de proximitat tenen una probabilitat de classificació errònia de l'exposició a causa del supòsit de dispersió isòtropa i l'ús d'una designació d'exposició categòrica (per exemple, residència <100 m = exposada, residència >100 m = no exposada) (7). Per abordar aquestes limitacions, en les últimes dècades s'ha desenvolupat, optimitzat i generalitzat l'ús dels models de regressió de l'ús del sòl (LUR, sigles en anglès de *Land Use Regression Models*), que en l'actualitat són àmpliament utilitzats en els estudis epidemiològics sobre els efectes en la salut de l'exposició a contaminació atmosfèrica. Els models LUR (7) es basen en models de regressió multivariant que utilitzen les mesures directes dels nivells de contaminants (per monitors fixos i mòbils col·locats de manera estratègica per a la creació del model LUR) com a variable dependent, i inclouen (dependent del model) variables com el trànsit i la topografia i altres variables geogràfiques com a variables independents. D'aquesta manera, es poden predir els nivells de contaminació per a qualsevol lloc (com al lloc de residència dels individus) utilitzant les estimacions derivades del model de regressió, tot detectant petites variacions en les exposicions per a l'àrea d'estudi amb més eficàcia que altres mètodes d'interpolació.

Per aquest estudi s'han fet servir els models LUR desenvolupats per l'estudi *Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe* (ELAPSE), tot utilitzant els models disponibles per al territori català (8). En l'estudi ELAPSE, es van desenvolupar models LUR híbrids estandarditzats per a tot Europa per a l'any 2010, que estimaven les concentracions mitjanes anuals de $PM_{2.5}$, NO_2 i BC amb una resolució espacial de 100 m. El model LUR de l'ELAPSE es basa en dades de monitorització rutinàries de l'Agència Europea de Medi Ambient per a $PM_{2.5}$ i NO_2 , i dades de monitorització de l'estudi ESCAPE (8) per al BC com a variables dependents. Com a variables predictores, el model va incloure dades d'exposició derivades de mesures per satèl·lit, estimacions de models de dispersió dels contaminants, dades sobre l'ús del sòl i característiques del trànsit. Es considera que els models ELAPSE tenen un bon rendiment en la validació creuada

dels models de regressió (R_2), que expliquen el 72%, el 59% i el 54% de la variabilitat espacial de les concentracions mesurades per a $PM_{2.5}$, NO_2 i BC, respectivament

A l'estudi, primer s'ha assignat a cada participant de l'estudi la mitjana anual residencial de NO_2 , $PM_{2.5}$ i BC derivada d'ELAPSE corresponent a l'any 2010. Per tal d'ajustar temporalment les exposicions al període d'estudi, s'han calculat les mitjanes anuals a data del 2015 (un any abans de l'inici del període de seguiment), obtingudes a partir de dades diàries de sèries temporals de les estacions de referència de fons per a cada zona de qualitat de l'aire (9). S'ha utilitzat la ràtio de les mitjanes anuals per als anys 2010 i 2015 per tal d'ajustar les estimacions espacials. Aquest mètode d'extrapolació ha estat prèviament validat i utilitzat en estudis sobre l'avaluació del risc de contaminació de l'aire en la salut (10). Les mesures d'exposició s'han expressat en micrograms per metre cúbic.

Per avaluar l'efecte de l'exposició als espais verds al voltant de la residència dels participants, s'ha utilitzat l'índex de vegetació de diferència normalitzada (NDVI) basat en dades de satèl·lit derivades del sensor *Landsat 8 Operational Land Imager* a una resolució de 30 m x 30 m. Els valors de NDVI s'han reclassificat de 0 a 1 per tal d'excloure'n les masses d'aigua (espais blaus), que tenen valors negatius, i poden afegir confusió, donat que també s'han descrit efectes beneficiosos de l'exposició a espais blaus en la salut i en la patologia cardiovascular (11, 12). Així doncs, els valors de NDVI a l'estudi oscil·len entre 0 i 1, de manera que els nombres positius més alts indiquen una major verdor i els valors més baixos d'NDVI (<0,1) normalment corresponen a zones àrides de roca i sorra o zones urbanitzades i superfícies impermeables. Atès que la vegetació màxima a la nostra regió d'estudi es produeix a la primavera, amb l'objectiu de maximitzar el contrast en l'exposició s'han seleccionat 8 imatges *Landsat* del període de primavera dels anys 2016 i 2017 (1 de maig de 2016; 11 d'abril de 2017, 18 d'abril de 2017, 12 de juny de 2017, i 14 de juny de 2017). Estudis anteriors confirmen que el contrast espacial de la verdor a la regió d'estudi es manté estable per a diferents anys (13). S'han calculat els índexs d'espais verds circumdants a partir de la mitjana d'NDVI per a àrees d'influència de 300 m i 500 m al voltant de l'adreça de residència de cada participant. S'ha seleccionat l'àrea d'influència de 300 m com a mètrica principal d'exposició, tot seguint les recomanacions actuals de l'OMS respecte de la distància òptima recomanable que hauria d'existir entre la residència i l'espai públic obert més proper (14).

Per valorar la robustesa dels resultats, s'han realitzat diverses anàlisis de sensibilitat (**vegeu el subapartat Anàlisi estadística**). Les variables que s'han fet servir han estat: 1) les exposicions mitjanes anuals a contaminació atmosfèrica derivades dels models ELAPSE per als anys 2010 i 2015, per a àrees d'influència de 300 m i 500 m; 2) la mitjana anual de $PM_{2.5}$ al lloc de residència derivada de l'estudi *Air Pollution, Autism Spectrum Disorders and Brain Imaging Amongst Children in Europe* (APACHE) (15) per a l'any 2015 i per al període 2014-2015; 3) la mitjana d'NDVI dins d'una àrea d'influència de 500 m al voltant de la residència de cada participant; 4) definint l'exposició a l'espai verd com el percentatge d'àrea dins de les àrees d'influència de 300 i 500 m coberta per l'espai verd; 5) definint l'exposició a espais verds com la distància euclidiana a un espai verd de com a mínim 0,5 ha més proper a la residència de cada participant; i 6) definint l'exposició a espais verds a partir dels índexs *Vegetation Continuous Fields* (mesura del percentatge de cobertura arbòria i herbàcia que permet

caracteritzar, amb valors continus, les àrees cobertes amb vegetació) i el *Modified Soil-adjusted Vegetation Index* (índex de vegetació ajustat per al sòl que tracta de resoldre les limitacions de l'NDVI quan s'aplica a zones amb un alt grau de superfície de sòl exposada). Les exposicions a $PM_{2.5}$ del model APACHE s'han utilitzat en les anàlisis de sensibilitat i no en les anàlisis principals, sobretot perquè el model APACHE no inclou dades d'exposició per a altres contaminants d'interès per a l'estudi, com el NO_2 i el BC. Els indicadors de percentatge d'espais verds i la distància a espais verds s'han derivat dels Mapes de l'Ús del Sòl de Catalunya (V4, 2009) del Centre de Recerca Ecològica i Aplicacions Forestals (CREAF) (16). El mapa conté un total de 241 cobertes simples basades en ortofotografies amb una resolució espacial d'1:1000, que es poden agrupar jeràrquicament en diferents nivells. S'han considerat tres categories d'espais verds: espai verd agrícola, que inclou els cultius arboris i herbacis; espai verd forestal, que inclou els boscos escleròfils, caducifolis i de coníferes, i l'espai verd urbà, que inclou zones verdes artificials i bosc urbà.

Les variables espacials s'han analitzat mitjançant els programes de sistemes d'informació geogràfica PostgreSQL (1996-2017 The PostgreSQL Global Development Group) i PostGIS (Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0) i el programa R (17) (versió 3.6.3).

Variable dependent: diagnòstic d'ictus isquèmic o AIT durant el seguiment. La variable pronòstic principal de l'estudi ha estat un primer diagnòstic d'ictus isquèmic o AIT en qualsevol moment del seguiment. S'han identificat tots els participants per a qui constava una hospitalització per ictus o AIT al CMBD-HA (codis CIM-9: 433.x1, 434.x, 435.x i 436.5, com a diagnòstic principal a l'alta) des de l'1 de gener de 2016 fins al 31 de desembre de 2017 (final del seguiment). S'ha de tenir en compte que també hem considerat els AIT, si bé d'aquí en endavant, per simplificar el discurs, parlarem en global d'ictus isquèmic.

Altres variables d'interès (covariables)

Variables sociodemogràfiques: edat, sexe, àrea de gestió assistencial (AGA) i adreça de residència de cada individu. Aquestes dades s'han obtingut de l'RCA. Les àrees de gestió sanitària (AGA, n=43) són límits territorials establerts a partir de l'agregació d'àrees bàsiques de salut (ABS, n=374). Aquestes unitats geogràfiques s'utilitzen per a la planificació operativa, la coordinació i l'anàlisi dels principals fluxos entre l'atenció primària i l'atenció bàsica hospitalària.

Variables socioeconòmiques individuals i per àrea censal: en els registres sanitaris actuals no es recullen dades específiques individuals sobre nivell d'ingressos, grau d'educació o altres variables socioeconòmiques. No obstant això, si bé s'ha comentat prèviament que l'ús del sistema sanitari català és gratuït, el sistema de dispensació farmacèutica n'és l'única excepció. La dispensació farmacèutica utilitza un sistema de copagament que es calcula d'acord amb el nivell d'ingressos dels individus o les prestacions socials rebudes. Com a indicador del nivell socioeconòmic individual s'ha utilitzat la informació que es fa servir per a calcular els nivells de copagament farmacèutic (18) i que es troba registrada en l'RCA en les següents categories: població exempta (població no activa laboralment o que rep pensions no contributives), població amb ingressos <18.000 euros anuals, població amb ingressos entre 18.000

euros i 100.000 euros anuals i població amb ingressos >100.000 euros anuals. El copagament ha estat utilitzat com a mesura del nivell socioeconòmic individual en estudis previs (19), incloent-hi un estudi que avalua el risc de mortalitat per ictus en relació amb el nivell socioeconòmic individual a Catalunya (18).

També s'ha utilitzat un indicador de nivell de privació socioeconòmica per àrea de residència, l'índex de privació de la Societat Espanyola d'Epidemiologia (IP2011) (20). Aquest índex està disponible per a totes les àrees censals del territori català (5.000 àrees censals actualment a Catalunya). Mentre que alguns municipis petits poden constar d'una sola secció censal, les ciutats més grans poden constar de múltiples seccions censals (per exemple, Barcelona en té més de 1.000). S'ha assignat a cada participant la mitjana ponderada de l'índex per a tots els sectors censals que es troben dins d'una àrea d'influència de 300 m al voltant de cada adreça residencial geocodificada. Aquest índex es basa en sis indicadors de nivell socioeconòmic: treballadors manuals, treballadors temporals, atur, educació insuficient en general i en gent jove (entre 16 i 29 anys) i domicilis sense accés a internet. Com qualsevol índex, els seus valors es troben compresos entre -1 i 1, de manera que els valors propers a 0 són representatius del nivell de privació mitjà a Espanya i els valors més elevats indiquen una major privació.

Variables sobre FRV: s'han seleccionat els diagnòstics d'hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis mellitus, fibril·lació auricular, tabaquisme i obesitat. L'informació s'ha obtingut tot combinant el diagnòstic actiu del factor al CMBD-AP (codis CIM-10 I10 i I15.9 per a hipertensió arterial; codis CIM-10 E78-78.9 per a dislipèmia, codis CIM-10 E10-14.9 per a diabetis mellitus; codis CIM-10 I48 per a fibril·lació auricular; codis CIM-10 E66 per a obesitat, o el registre d'un índex de massa corporal >30) i/o la prescripció activa de medicació dirigida als diagnòstics corresponents en el registre de dispensació farmacèutica (codis C02, C02K, C02L, C02N i C02LX per a fàrmacs antihipertensius; codis A10A, A10B i A10X per a insulina i altres antidiabètics, i codis C10A i C10B per a hipolipemiant), tots ells registrats abans de l'1 de gener de 2016 (inici del seguiment) (18). A part, s'ha registrat l'estatus de fumador (fumador actiu, exfumador, no fumador) basant-nos en l'última informació disponible al CMBD-AP, en què consta el registre de l'hàbit pel metge d'atenció primària.

Anàlisi estadística

S'han dut a terme anàlisis descriptives de les variables sociodemogràfiques, clíniques i d'exposició per a tots els participants i per a subgrups de la població segons si han patit o no un ictus durant el seguiment.

Anàlisi estadística duta a terme per respondre a l'objectiu 1:

L'estimació de l'associació entre les exposicions ambientals (com a variables contínues) i els casos incidents d'ictus isquèmic o AIT s'ha dut a terme utilitzant models de riscos proporcionals de Cox. En els nostres models de risc s'ha considerat el temps fins al diagnòstic en setmanes com la variable de resposta principal. S'ha fet una censura a la dreta en cas de mort, emigració fora de l'àrea d'estudi o finalització del període d'estudi (el primer a succeir durant el seguiment). Les HR dels contaminants atmosfèrics s'han presentat com a increments fixos de 5 µg/m³

per a PM_{2.5}, increments de 10 µg/m³ per al NO₂ i per unitat per al BC i l'NDVI.

S'han predefinit tres models per avaluar l'efecte de l'exposició de cada factor ambiental de la següent manera: a) model 1, ajustat per edat (ajustat com un spline penalitzat) i sexe; b) model 2, model 1 considerant també l'hàbit tabàquic i el nivell socioeconòmic individual, i c) model 3, model 2 afegint-hi el nivell de privació socioeconòmic quant a l'àrea. Aquests models han estat predefinitos a partir de supòsits teòrics sobre la relació entre les covariables i l'ictus (21, 22). S'han considerat els factors de risc com la hipertensió, la diabetis mellitus o l'obesitat com a mediadors potencials de les associacions entre els contaminants de l'aire i l'exposició a l'espai verd i l'ictus isquèmic (22,23) i, per tant, no s'han ajustat a l'anàlisi principal (si bé s'ha fet una anàlisi exploratòria tot ajustant els models per a aquests potencials mediadors de l'associació). L'assumpció de riscos proporcionals dels nostres models s'ha avaluat mitjançant la inspecció visual dels residus obtinguts en els models representats en funció del temps de l'esdeveniment.

Per avaluar la robustesa dels resultats, s'han fet anàlisis de sensibilitat tenint en compte les variables descrites en l'apartat anterior. A més, en l'anàlisi de sensibilitat també s'ha tingut en compte la potencial autocorrelació espacial residual, tot afegint una intercepció aleatòria per a cada àrea de gestió assistencial (AGA) en el model 3 (Model 4). En aquest cas, s'ha definit el model 3 com el model principal, ja que gran part de la variabilitat espacial de l'exposició quedava ajustada en afegir-hi la intercepció aleatòria de l'AGA. En les anàlisis de sensibilitat també 1) s'ha explorat la forma de la funció exposició-resposta modelitzant l'exposició d'interès mitjançant splines penalitzats; 2) s'ha ajustat el model principal (model 3) per a la densitat de població; 3) s'ha considerat la realització de models de biexposició per avaluar possibles confusions a causa de correlacions entre les exposicions; 4) s'ha explorat la sensibilitat de les estimacions del nostre model principal a diferents mètriques d'exposició, finestres d'exposició i temps de seguiment ampliat (inici del seguiment: 1 de gener de 2015), i 5) s'han explorat les interaccions potencials entre els contaminants de l'aire i l'NDVI ajustant el model 3 per als productes creuats de les interaccions i estimant els efectes de la contaminació de l'aire per a diferents categories d'NDVI.

Anàlisi estadística duta a terme per respondre a l'objectiu 2:

Per tal d'explorar la modificació de l'efecte per a les covariables utilitzades en el model principal (model 3), s'han fet anàlisis estratificades, comparant els individus més joves (menors de 65 anys) amb els més grans (majors de 65 anys), fumadors i no fumadors (inclosos no fumadors i exfumadors) i individus amb nivell socioeconòmic individual baix (exempt de copagament i ingressos baixos) vs. mitjà-alt (ingressos mitjans-alts i alts).

Totes les anàlisis s'han fet amb el programa estadístic R (17) (versió 4.0.1).

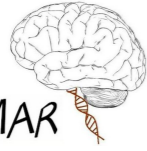
Aspectes ètics

Les dades s'han gestionat per garantir l'anonimat d'acord amb la legislació vigent de protecció de dades (1) i s'ha obtingut l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Biomèdiques (codi 2018/7917/I).

Bibliografia

1. AQuAS. Programa públic d'anàlítica de dades per a la recerca i la innovació en salut a Catalunya [Internet]. 2017. p. 1-38. Available from: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2017/Programa_analitica_dades_PADRIS_aquas2017.pdf
2. Garciá-Altés A, Ruiz-Munõz D, Colls C, Mias M, Martín Bassols N. Socioeconomic inequalities in health and the use of healthcare services in Catalonia: Analysis of the individual data of 7.5 million residents. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(10):871-9.
3. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
4. Cartociudad [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: <http://www.cartociudad.es/visor/>
5. OpenAddresses [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://openaddresses.io/>
6. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Normativa de codificació de les variables clíniques del registre del Conjunt Mínim Bàsic de Dades de recursos socio-sanitaris (CMBD-RSS) [Internet]. CatSalut. Servei Català de la Salut. 2010 [cited 2022 Jan 23]. Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/registres_catalegs/documents/normativacmbdrss2010.pdf
7. Ryan PH, Lemasters GK. A Review of Land-use Regression Models for Characterizing Intraurban Air Pollution Exposure NIH Public Access. *Inhal Toxicol*. 1997;19(1):127-33.
8. de Hoogh K, Chen J, Gulliver J, Hoffmann B, Hertel O, Ketzler M, et al. Spatial PM_{2.5}, NO₂, O₃ and BC models for Western Europe - Evaluation of spatiotemporal stability. *Environ Int*. 2018 Nov 1;120:81-92.
9. Sistema de Vigilancia de Calidad del Aire. Datos de calidad del aire [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/evaluacion-datos/datos/Default.aspx>
10. MacIntyre EA, Gehring U, Mölter A, Fuertes E, Klümper C, Krämer U, et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: An analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2014;122(1):107-13.
11. Gascon M, Sánchez-Benavides G, Dadvand P, Martínez D, Gramunt N, Gotsens X, et al. Long-term exposure to residential green and blue spaces and anxiety and depression in adults: A cross-sectional study. *Environ Res*. 2018;162(October 2017):231-9.
12. Gascon M, Zijlema W, Vert C, White MP, Nieuwenhuijsen MJ. Outdoor blue spaces, human health and well-being: A systematic review of quantitative studies. Vol. 220, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Elsevier GmbH; 2017. p. 1207-21.
13. Dadvand P, Sunyer J, Basagaña X, Ballester F, Lertxundi A, Fernández-Somoano A, et al. Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1481-7.
14. World Health Organization. Urban Green Spaces and Health: a Review of Evidence. WHO Regional Office for Europe. World Health Organization; 2016 Dec.
15. Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, Davoli M, de Hoogh K, de' Donato F, et al. Estimation of daily PM₁₀ and PM_{2.5} concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int*. 2019;124(January):170-9.
16. Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya. Mapa de cobertes del sòl. Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://www.icgc.cat/Descarregues/Mapes-en-format-d-imatge/Cobertes-del-sol>
17. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
18. Vivanco-Hidalgo RM, Ribera A, Abilleira S. Association of Socioeconomic Status With Ischemic Stroke Survival. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3400-7.
19. Cainzos-Achirica M, Capdevila C, Vela E, Cleries M, Bilal U, Garcia-Altes A, et al. Individual income, mortality and healthcare resource use in patients with chronic heart failure living in a universal healthcare system: A population-based study in Catalonia, Spain. *Int J Cardiol*. 2019;277:250-7.
20. Duque I, Domínguez-Berjón MF, Cebrecos A, Prieto-Salceda MD, Esnaola S, Calvo Sánchez M, et al. Deprivation index by enumeration district in Spain, 2011. *Gac Sanit*. 2021;35(2):113-22.
21. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: Results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2014;122(9):919-25.
22. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Vol. 36, *European Heart Journal*. 2015. p. 83-93.
23. Yang BY, Hu LW, Jalaludin B, Knibbs LD, Markevych I, Heinrich J, et al. Association Between Residential Greenness, Cardiometabolic Disorders, and Cardiovascular Disease Among Adults in China. *JAMA Netw open*. 2020 Sep 1;3(9):e2017507.

11.3. Annex C. Registre BASICMAR



HOJA DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

ESTUDIO
 CENTRO
 PARTICIPANTE
 TIPO
 SEGUIMIENTO
 INICIALES

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL FORMULARIO

¿Quién rellena el formulario?

- Lo abre el/la médico que está de guardia, le asigna un número de participante con sus iniciales y clicla "Guardar como" y lo guarda en la carpeta del HM Neuro "BasicMar online_faseAGUDA". Debe rellenar como mínimo las páginas 1, 2, 3 y 4 (color azul). Cuando haya acabado de rellenar lo que le corresponde e ingresado al paciente, deberá guardar el formulario en la carpeta HM Neuro "BasicMar online_INGRESADOS".

Si ha dado de alta al paciente, deberá rellenar TODO el formulario EXCEPTO la última página (visita 3 meses) y guardarlo en la carpeta del HM Neuro "BasicMar online_PorREVISAR".

- Quien se encargue del paciente durante su ingreso deberá rellenar las páginas 5 y 6 (color amarillo). Cuando el paciente sea alta, guardar el formulario en la carpeta HM Neuro "BasicMar online_PorREVISAR".

- Quien lo visita a los 3 meses, debe rellenar la última página (color verde) y guardarlo en la carpeta del HM Neuro "BasicMar online_ParaENVIAR".

Recordad poner siempre el mismo identificador que corresponda por lista (la lista deberá rellenarse a mano). Es en esta lista donde debe constar el número de participante, iniciales, nombre, apellidos y NHC. Los formularios guardados van pasando de una carpeta a otra, NO SE DUPLICAN. Es decir, un mismo participante no puede estar en dos carpetas a la vez.

Aclaración de conceptos:

- **Fecha de llegada:** fecha que llega al hospital.

- **Fecha de ictus:** fecha de inicio de los síntomas. En caso de ictus del despertar, fecha en que se vió bien por última vez.

- **Fecha detección síntomas:** si no se sabe la fecha exacta del ictus, fecha en la que se detectaron los síntomas. Si se sabe la fecha del ictus, la fecha del ictus y de la detección coincidirán.

- **Inicio ictus:**

- despertar: se asume que la fecha del ictus y la hora es el día y hora que se vió bien, por última vez (o cuando fue a dormir).

- incierto: se marca tanto si se desconoce la fecha del ictus como si, sabiéndola, se desconoce la hora de inicio.

- conocido: en este caso, se conoce tanto la fecha como la hora de inicio.

- **Hora de llegada:** hora que llega al hospital (no es la hora de triaje, sino la primera hora que consta de entrada).

- **Hora ictus:** hora de inicio de los síntomas (cuando se sepa, coincidirá con la hora de detección de síntomas).

- **Hora detección síntomas:** hora en que se detecten los síntomas.

- **Antecedente de ictus:** es un antecedente CLÍNICO! Sólo se marcará esta casilla si el paciente refiere clínicamente haber tenido un ictus, no si aparece en la neuroimagen.

- **Apartado TPA:** recordad que lo que se pide es marcar si hay criterios de EXCLUSIÓN para tpa. Es decir, si NO se va a hacer tpa, marcar SI y luego el criterio de exclusión para no hacer tpa.

- **Eccardiograma:** la FE que se ha de poner es la de Teichholz.

Cálculo del volumen de las hemorragias (cm3):

- Si consta el volumen en cm3 en el informe, se anota este dato.

- Si se desconoce o bien sólo constan los diámetros, la fórmula a aplicar es: $(A*B*C)/2$

A=diámetro anteroposterior, B= diámetro lateral, C= diámetro craneo-caudal.

- Si no constan los diámetros en el informe, se calcula de forma manual: A, B y C=se calcula el diámetro en el corte axial que sea más grande.

En el caso de C, este dato se multiplica por el grosor del corte (ST, slice thickness, ahora son de 2.5 mm), es decir, en el caso que el grosor sea de 5 mm, se multiplica C por 0.5 y si es de 2.5, por 0.25. Recordad que el volumen final se expresa en cm3. Recordad siempre que el producto de los tres diámetros se debe dividir entre 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO no sí

FECHA DE LLEGADA

/ /
día mes año

FECHA DE ICTUS

/ /
día mes año

FECHA DETECCIÓN SÍNTOMAS

/ /
día mes año

HORA LLEGADA

:
horas minutos

HORA ICTUS

:
horas minutos

HORA DETECCIÓN SÍNTOMAS

:
horas minutos

INICIO ICTUS ictus despertar inicio incierto inicio conocido

TIPO ICTUS ictus isquémico

ACTIVACIÓN CI no sí, hora: :
horas minutos

- AIT
- HIC
- HSA

LUGAR ACTIVACIÓN CI calle/domicilio (061/SEM) CAP
 urgencias ingresado

hospital comarcal:

TRASLADO DE OTRO CENTRO no sí

RECIDIVA

1842128613

HISTORIA Y ANTECEDENTES

SEXO hombre mujer

EDAD años

FECHA DE NACIMIENTO / /
día mes año

mRS PREVIO

ETNIA / RAZA caucásica hispanoamericana gitana asiática negra

otras:

TALLA cm PESO , kg CINTURA cm CADERA cm

ALCOHOLISMO no sí / ex < 1 año ex > 1 año ns gr/día

TABAQUISMO no sí / ex < 5 años ns paq-año

DROGAS no sí ns TIPO DROGA

HTA no sí ns

DM no sí ns Debut DM no sí

DISLIPEMIA no sí ns

CARDIOP. ISQ. no sí ns

VASC. PERIF. no sí ns

C EMBOLÍGENA no ACxFA miocardiopatía dilatada valvulopatía fracción de eyección baja ns

otras:

ACXFA EN UCIAS no si Debut FA no sí

ICTUS PREVIO no isquémico hemorrágico ambos ns

AIT PREVIOS no sí, > 1 semana sí, < 1 semana ns

ANT. FAMILIARES CI (Fam. 1º grado < 60 a.) no sí ns

ANT. FAMILIARES ICTUS (Fam. 1º grado < 60 a.) no sí ns

PATOLOGIA ASOCIADA no insuf. cardíaca IRC EPOC neoplasia activa autoinmune demencia

Comentarios

TTO PREVIO no IECAS ARA II Bbloc diuréticos ant. calcio ADOs insulina estatinas

clopidogrel ACOs_sintrom ACOs_nuevos heparina AAS, mg AAS

otros:

2164128611

FASE ESTABLE / 3 MESES

SEGUIMIENTO PRESENCIAL sí no

FECHA VISITA / /
día mes año

MÉDICO ASIGNADO/A

HORA VISITA

:
horas minutos

SI EL PACIENTE **NO ACUDE** A LA VISITA:

PENDIENTE LLAMADA sí no

MOTIVO

NIHSS

RANKIN 0 1 2 3 4 5 6

EXITUS sí

no

CAUSA

neurológica

no neurológica

no ICTUS

TOAST

aterotrombótico

lacunar

cardioembólico

inhabitual

indeterminado completo

indeterminado doble

indeterminado incompleto

HIC

ETIOLOGÍA HIC

primaria: hipertensiva

primaria: angiop. amiloide

secundaria, definir causa:

indeterminada con estudio completo

estudio incompleto

ESCALA OXFORD

LACI

PACI

TACI

POCI

COMPLICACIONES

no

recurrencia

complicaciones

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO / NEUROINTERVENCIONISMO DIFERIDO

no

neurocirugía

endarterectomía

angioplastia/stent

otros

FECHA TTO QUIRÚRGICO

/ /
día mes año

COMENTARIOS

Guardar como

Enviar

0877128610

