

Aus dem Institut für Klinische Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH)

Therapeutische Versorgung von Hirnarterienaneurysmen in Kliniken Deutschlands von 2005 bis 2009

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Victor Walendy

geboren am 15.09.1982 in Berlin

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH
Gutachter: PD Dr. med. Jens Rachinger
Prof. Dr. med. Klaus Berger, MSc, MPH
Eröffnungsdatum: 01.07.2014
Verteidigungsdatum: 01.06.2015

Referat

Intrakranielle Aneurysmen stellen pathologische Erweiterungen der Arterienwand dar, die das Risiko einer Aneurysmaruptur bergen und deren Konsequenz zumeist eine Subarachnoidalblutung (aSAB) darstellt.

Ziel dieser Arbeit war es, unter Verwendung der DRG-Statistik von 2005 bis 2009, bundesweite altersstandardisierte Raten (Mittlere Jahresbevölkerung der BRD von 2007) zur Verwendung der Therapiemodalitäten in Krankenhäusern Deutschlands zu berechnen.

Während der Beobachtungsperiode von 2005 bis 2009 wurden 39 155 Fälle mit der Diagnose unrupturiertes intrakranielles Aneurysma (UIA) und 15 768 Fälle mit aneurysmaler Subarachnoidalblutung (aSAB) hospitalisiert. Der prozentuale Anstieg der altersstandardisierten Gesamt-Hospitalisations-Rate über die Jahre bezifferte sich auf 33% (95%CI 28-37%) für UIA und 24% (95%CI 18-31%) für aSAB. Die altersstandardisierten Raten (ASR) für UIA unterschieden sich zwischen Ost- und Westdeutschland insbesondere für Frauen (SRR-Region (Ost/West): 0,95 (95%CI 0,91-0,99) Männer, 0,78 (95%CI 0,76-0,80) Frauen) (Standardized Rate Ratio). Für die ASR der aSAB betrug die SRR-Region 0,86 (95%CI 0,80-0,91) für Männer und 0,81 (95%CI 0,77-0,85) für Frauen. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbidität war das Hazard Ratio (HR) für Krankenhausmortalität bei Patienten mit Clipping eines UIA höher im Vergleich zu denen, die ein Coiling erhielten (HR=0,92 (95%CI 0,66-1,28)). Dies stellte sich in der Behandlung der aSAB umgekehrt dar (HR=1,12 (95%CI 1,01-1,23)). Im Falle eines Clipping als Therapie eines UIA, war in 6,3% (n=259) der Fälle die Anlage einer temporären Ventrikeldrainage erfolgt, für Coiling in 1,5% (n=94) der Fälle. Die geschätzte Verweildauer für UIA war nach Adjustierung für Coiling 7,0 (95%CI 6,6-7,4) Tage kürzer im Vergleich zum Clipping. Die Verweildauer war für Coiling als Therapie bei aSAB um 3,3 Tage (95%CI 2,56-4,05) kürzer.

Die Ergebnisse zeigen für die Jahre 2005 bis 2009 eine deutliche Veränderung in der Therapie der UIA und aSAB in Deutschland. Die Häufigkeit der durchgeführten Therapien unterliegt deutlichen regionalen Schwankungen.

Walendy, Victor: Therapeutische Versorgung von Patienten mit Hirnarterienaneurysmen in Krankenhäusern Deutschlands von 2005 bis 2009, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 58 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Intrakranielle Aneurysmen	1
1.1.1	Prävalenz und Risikofaktoren	1
1.1.2	Klinisches Bild und Diagnostik	2
1.1.3	Risiko der Aneurysmaruptur	3
1.2	Aneurysmale Subarachnoidalblutungen	3
1.2.1	Inzidenz und Letalität	3
1.2.2	Klinisches Bild und Diagnostik	4
1.3	Chirurgische und endovaskuläre Therapie	5
1.3.1	Neurochirurgisches Clipping	5
1.3.2	Endovaskuläres Coiling	6
1.3.3	Vergleich der Methoden	7
1.4	Ziel- und Aufgabenstellung	8
2	Material und Methodik	10
2.1	Material	10
2.1.1	Hintergrund und Datenstruktur	10
2.2	Methodik	12
2.2.1	Datenakquisition	12
2.2.2	Analyse der Daten	13
2.2.3	Statistische Methoden	15
3	Ergebnisse	19
3.1	Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen	19
3.1.1	Hospitalisationen in Zahlen	19
3.1.2	Zeitliche Entwicklung	20
3.1.3	Effekte von Region, Alter und Geschlecht	21
3.1.4	Krankenhausmortalität	26
3.1.5	Permanente Ventrikelshunts und temporäre Liquordrainagen	26
3.1.6	Verweildauer	26

3.2	Aneurysmale Subarachnoidalblutungen	27
3.2.1	Hospitalisationen in Zahlen	27
3.2.2	Zeitliche Entwicklung	28
3.2.3	Effekte von Region, Alter und Geschlecht	28
3.2.4	Krankenhausmortalität	34
3.2.5	Permanente Ventrikelshunts und temporäre Liquordrainagen	34
3.2.6	Verweildauer	34
4	Diskussion	35
4.1	Limitationen	40
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis	43
7	Thesen	53
8	Anhang	55

Abbildungsverzeichnis

1	Algorithmus zur Identifikation von Hospitalisationen mit Hirnarterienaneurysmen respektive aneurysmalen Subarachnoidalblutungen	14
2	Kausaldiagramm für potentielle Confounder – Liegedauer	17
3	Kausaldiagramm für potentielle Confounder – Krankenhausmortalität	18
4	Entwicklung der altersstandardisierten Raten in der Therapie der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen von 2005 bis 2009 in Deutschland (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)	21
5	Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Männer für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)	22
6	Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Frauen für unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)	23
7	Altersspezifische Raten der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen Therapie in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)	25
8	Entwicklung der altersstandardisierten Raten in der Therapie der aneurysmalen Subarachnoidalblutung von 2005 bis 2009 in Deutschland (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)	29
9	Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Männer für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)	30
10	Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Frauen für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)	31
11	Altersspezifische Raten der Therapie aneurysmaler Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)	33

12	Altersstandardisierte Gesamt-Hospitalisations-Raten für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen in Deutschland 2005-2009 (pro 100 000 Person-jahre, SE)	57
13	Altersstandardisierte Gesamt-Hospitalisations-Raten für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005-2009 (pro 100 000 Person-jahre, SE)	58

Tabellenverzeichnis

1	Einteilung der Schweregrade einer Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess [30]	4
2	Diagnosekodes für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung	13
3	Kodierung der Nachuntersuchungen oder der kontrastmittelgestützten Bildgebung des Schädels	15
4	Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen	19
4	Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen	20
5	Altersstandardisierte Raten der Therapiemodalitäten (pro 100 000 Personenjahre) zur Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen in Deutschland 2005–2009	24
6	Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Aneurysmale Subarachnoidalblutung	27
6	Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Aneurysmale Subarachnoidalblutung	28
7	Altersstandardisierte Raten der Therapiemodalitäten (pro 100 000 Personenjahre) zur Behandlung der aneurysmalen Subarachnoidalblutung in Deutschland 2005–2009	32
8	Diagnosekodes modifizierter Charlson-Komorbiditätsindex	55
9	Gewichte für die Altersstandardisierung (Mittlere Jahresbevölkerung der BRD von 2007)	56

1 Einleitung

1.1 Intrakranielle Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen (IA) stellen pathologische Erweiterungen der Arterienwand dar. Morphologisch werden intrakranielle Aneurysmen für gewöhnlich in drei Typen eingeteilt, sackförmige, fusiforme und dissezierende Aneurysmen. Typischerweise sind intrakranielle Aneurysmen sackförmig und besitzen nur noch eine schwache Gefäßwand und bergen das Risiko zu rupturieren. Prädilektionsstellen für Aneurysmen sind Arterienbifurkationen, zumeist im Bereich des *Circulus arteriosus cerebri* lokalisiert [1]. Weiter finden sich Aneurysmen häufig auch in Bereichen, in denen Strömungsbedingungen eine solche Erweiterung der Gefäßwand begünstigen (*Arteria communicans anterior et posterior*) [1, 2]. Typische histopathologische Befunde für sackförmige Aneurysmen sind eine Rarifizierung der *Tunica media* [3], als auch Risse in der *Lamina elastica interna* des Gefäßes [2]. Im Verlauf können in der glatten Gefäßmuskulatur Zelluntergänge und eine Migration von Makrophagen in die Gefäßwand beobachtet werden [4]. Diese Prozesse führen schlussendlich zu einer Destabilisierung der Gefäßwandstruktur.

1.1.1 Prävalenz und Risikofaktoren

Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen wird weltweit auf 2,3 % bis 2,8 % geschätzt [5, 6], wobei diese Angaben je nach Studienmethodik deutlich variieren können. So zeigten Autopsie- oder Angiografiestudien eine höhere Prävalenz intrakranieller Aneurysmen, als reine Magnetresonanz-Tomografie-Studien [6]. Ferner variiert die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen je nach Geschlecht. Es wurden, insbesondere nach dem 50. Lebensjahr, höhere Prävalenzen bei Frauen, als bei Männern gefunden (1,57 % gegenüber 6,0 %) [5, 6]. Die am häufigsten betroffenen Gefäße befinden sich in der *anterioren* Zirkulation [5]. Als modifizierbare Risikofaktoren für die Ausbildung intrakranieller Aneurysmen wurden Bluthochdruck, Rauchen, Hypercholesterinämie und Exzess-Alkoholkonsum identifiziert [7, 8]. Außerdem wurden als nicht modifizierbare Risikofaktoren weibliches Geschlecht,

hereditäre polyzystische Nierenerkrankungen, Ehlers-Danlos Syndrom Typ IV sowie familiäre Fälle von IA oder aneurysmaler Subarachnoidalblutung (aSAB) beobachtet [5, 9–11]. So konnte ein Anstieg der Prävalenz auf 10 % bei familiären Vorkommen von IA oder aSAB für Verwandte ersten Grades nachgewiesen werden [11]. Lange wurde auch eine Assoziation zwischen Endothelin-Gen Defekten und IA diskutiert. In großen Kohortenstudien wurden kürzlich Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP: Single-nucleotide polymorphism) im Umfeld des Endothelin-Rezeptor A (EDTRA) Gens identifiziert, welche einen Zusammenhang für die Entwicklung eines IA aufwiesen [12, 13]. Seltener finden sich ein Trauma, Tumor oder eine Infektion als Ursache eines Aneurysmas. Diese Faktoren tragen lediglich mit 1-2 % zur Gesamtzahl der intrakraniellen Aneurysmen bei [1]. Ein weiterer Risikofaktor von Relevanz in der Entwicklung von IA sind hämodynamisch verursachte Scherkräfte, die auf die Gefäßwand einwirken und somit einen zellulären Umbau in der Gefäßwand bewirken und ebenfalls zur Destabilisierung beitragen [14].

1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Intrakranielle Aneurysmen sind in der Großzahl der Fälle klinisch unauffällig, weshalb die Mehrheit der IA Zufallsbefunde sind. Mögliche Manifestation eines IA sind bedingt durch den raumfordernden Prozess. Hier kann das Symptomspektrum Kopfschmerzen, Hirnnervenlähmungen, Krampfanfälle und auch Störungen des Gesichtsfeldes umfassen [15, 16].

Ein Großteil der unrupturierten Aneurysmen sind inzidentelle Aneurysmen. Die häufigste Ursache einer bildgebenden Diagnostik, in der nebenbefundlich ein intrakranielles Aneurysma entdeckt wurde, sind vermutete fokale cerebrovaskuläre Geschehen und Kopfschmerzen [17]. Die Entscheidung ob ein Befund therapiebedürftig ist, stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar, da das Rupturrisiko eines Aneurysmas durch ein komplexes Zusammenspiel aus multiplen Faktoren charakterisiert ist.

1.1.3 Risiko der Aneurysmaruptur

Das mittlere Risiko der Ruptur eines unbehandelten Aneurysmas über fünf Jahre, wird auf 1,1 % geschätzt [18]. Andere Schätzungen des jährlichen Risikos der Aneurysmaruptur weichen nur leicht von diesem Wert ab (0,95 % und 1,2 %) [8, 19]. Wichtige Einflussfaktoren sind hier die Aneurysmagröße und die Lokalisation. So bergen Aneurysmen mit einem Durchmesser ≥ 7 mm ein höheres Risiko der Ruptur [8, 20]. Ebenfalls zeigten Aneurysmen der *Arteria communicans anterior* und des vertebrobasilären Stromgebietes ein erhöhtes Rupturrisiko [8, 19, 20]. Scheinbar nehmen jedoch kleinere Aneurysmen der *Arteria communicans anterior* eine Sonderstellung ein, da hier ein höheres Rupturrisiko im Vergleich zu anderen Lokalisationen berichtet wurde [19, 21]. Ebenfalls werden ein höheres Patientenalter, vorherige aneurysmale Subarachnoidalblutungen und weibliches Geschlecht mit einem erhöhtem Rupturrisiko assoziiert [18, 20]. Als weiterer morphologischer Risikofaktor wurden Ausstülpungen des Stamm-Aneurysmas, sogenannte Tochteraneurysmen, identifiziert [19].

1.2 Aneurysmale Subarachnoidalblutungen

Aneurysmale Subarachnoidalblutungen werden zumeist durch eine Ruptur der Gefäßwand im Bereich der Aneurysmaspitze verursacht [16]. Infolge dessen kommt es zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum, es können jedoch auch intraventrikuläre, intraparenchymale oder subdurale Blutungen nach einer Aneurysmaruptur auftreten [16].

1.2.1 Inzidenz und Letalität

Die Inzidenz der Subarachnoidalblutung variiert weltweit von 2 bis 25 pro 100 000 Personenjahre, wobei jedoch eine Inzidenz von 9,1 pro 100 000 Personenjahre angenommen wird [22]. Die höchsten Inzidenzraten wurden für Finnland, Japan und den mittleren Westen der USA dokumentiert. Hier betragen die Inzidenzraten 20 bis 30 pro 100 000 Perso-

nenjahre [23–25].

Die Letalität der aSAB ist hoch und wurde für Europa, ohne Nordschweden und Finnland, auf 44,4 % geschätzt [26]. Neuere Daten ermittelten jedoch für eine englische Kohorte, fünf Jahre nach dem Ereignis, eine Letalität von 11 % bzw. 14 % [27]. Die präklinische Letalität wird mit 11 % bis 12 % beziffert [28, 29].

1.2.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Als klinisches Leitsymptom der aSAB wird häufig ein „Donnerschlag-Kopfschmerz“ oder der „stärkste erlebte Kopfschmerz“ angegeben. Ferner können Zeichen der menigealen Reizung oder bereits Bewusstseinsstörungen, bis zum Koma auftreten. Zusätzlich können Übelkeit und Erbrechen vorkommen [3]. Die klinische Einteilung des Schweregrades einer SAB erfolgt nach der Hunt und Hess Skala (Tabelle 1) oder nach der Einteilung der WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) [30, 31].

Die bildgebende Primärdiagnostik bei Verdacht auf eine SAB ist die native kraniale Computertomografie (CCT), alternativ kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden. Die Blutmenge im Subarachnoidalraum kann mit dem Fisher-Score im nativ CCT eingeschätzt werden, der ein Prädiktor für die Entwicklung von Vasospasmen und Überleben ist

[32–34]. Bei unauffälligem Befund sollte innerhalb von Stunden nach Symptombeginn eine Lumbalpunktion zum Nachweis xanthochromen Liquors durchgeführt werden. Zur Abklärung der Blutungsätiologie stellt die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) den Goldstandard dar, die CT-Angiografie ist jedoch eine praktikable, weniger invasive und häufig verwendete Alternative [35].

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade einer Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess [30]

Grad	Beschreibung
1	Asymptomatisch oder geringer Kopfschmerz mit leichter Nackensteifigkeit
2	Moderater bis schwerer Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, kein weiteres neurologisches Defizit, mit Ausnahme von Hirnnervenparesen
3	Somnolenz, Verwirrtheit oder mildes neurologisches Defizit
4	Soporös, moderate bis schwere Hemiparese, frühe Zeichen der Dezerebration möglich, vegetative Störungen
5	Tiefes Koma, Zeichen der Dezerebration und moribundes Erscheinungsbild

Eine typische Komplikation der aSAB stellt die Nachblutung dar. Die Häufigkeit dieser Komplikation wird trotz aggressiver Therapie auf 6,9 % bis 9,3 % geschätzt und reduziert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens drastisch [36, 37]. Ohne Intervention wird das Risiko einer Nachblutung mit 40 % angegeben [38].

Im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung treten gehäuft verzögerte ischämische Defizite auf. Als klinische Manifestation sind hier langsam progrediente fokale Defizite oder quantitative Bewusstseinsstörungen zu nennen. Eine Ursache dieser Komplikation sind Vasospasmen der intrakraniellen Arterien. Diese werden durch Blut im Subarachnoidalraum begünstigt. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Menge des Blutes im Subarachnoidalraum und dem Risiko intrakranieller Vasospasmen festgestellt werden, welches durch den Fisher-Score im initialen CCT erfasst werden kann [32].

Blutungsbedingt können die Resorption des Liquors oder der Liquorstrom selbst behindert werden, in der Folge kommt es zur Ausbildung eines Hydrozephalus. Klinisch geht dieser zumeist ebenfalls mit einer graduellen Minderung des Bewusstseinszustands einher. In der CCT ist eine Vergrößerung der Vorderhörner der Seitenventrikel richtungsweisend zur Ursachenklärung solcher Bewusstseinsstörungen [39]. Risikofaktoren für die Hydrozephalusentwicklung sind die Blutmenge im Subarachnoidalraum sowie eine intraventrikuläre Blutung [39]. Therapeutisch erfolgt bei einem akuten Hydrozephalus die temporäre externe Liquordrainage durch einen Katheter, der durch ein Trepanationsloch eingeführt wird [40]. Eine weitere häufige Komplikation ist der chronische Hydrozephalus, der oftmals die Implantation eines permanenten Liquorshunts bedingt [41].

1.3 Chirurgische und endovaskuläre Therapie

1.3.1 Neurochirurgisches Clipping

Die Evolution des Clippings in der chirurgischen Aneurysmathherapie begann mit Walter Dandy, der 1938 in einer Veröffentlichung erstmals die Verwendung eines Silberclips zur Behandlung eines Aneurysmas der *A. carotis interna* beschrieb [42]. Die chirurgischen

Techniken wurden über die Zeit verändert, dass mikrochirurgische Vorgehen in der Aneurysmathherapie etablierte sich in den Folgejahren ebenfalls in Europa [43]. Durch die Verwendung mikrochirurgischer Techniken konnten immer schmalere Zugangswege gewählt werden und somit das Hirnparenchym besser geschont werden [44]. Entsprechend der Aneurysmalokalisation wird der jeweilige operative Zugangsweg gewählt. Nach erfolgter Kraniotomie wird das aneurysmatragende Gefäß aufgesucht und mit Hilfe eines Titanclips vom Blutkreislauf isoliert. Die Ansatzstelle des Titanclips sollte der Aneurysmahals sein. Besondere Herausforderung an den Operateur stellen Aneurysmen des posterioren Stromgebiets dar, da diese schwieriger zu erreichen sind. Nach erfolgreicher Operation ist die Gefahr der erneuten Blutung aus dem versorgten Aneurysma geringer, im Vergleich zu endovaskulär versorgten Aneurysmen [27].

1.3.2 Endovaskuläres Coiling

Eine weitere Therapieform für intrakranielle Aneurysmen ist das endovaskuläre Coiling. Guglielmi et al. [45] veröffentlichten 1992 eine Arbeit, in der sie die Therapie von Aneurysmen mittels elektrolytisch ablösbaren Metallspiralen, sogenannten Coils, beschrieben. Die Intervention erfolgt zumeist in Allgemeinanästhesie und war zunächst auf ein Patientenkollektiv beschränkt, welches für ein chirurgisches Clipping nicht geeignet war [45]. Nach arterieller Punktion wird unter Benutzung der Digitalen Subtraktionsangiografie ein Führungskatheter in der *A. carotis interna* platziert. Über den Führungskatheter wird ein Mikrokatheter in das aneurysmatragende Gefäß eingebracht und mit einem Mikrodraht der Coil in das Aneurysma vorgeschoben [46]. Es kommt im Aneurysmasack durch die angelegte Niederspannung zur Elektrothrombose und elektrolytischen Abspaltung des Coils vom Mikrodraht.

1.3.3 Vergleich der Methoden

Die Entscheidung, welcher Patient chirurgisch oder endovaskulär therapiert wird, hängt von vielen Faktoren ab. Zunächst sollte diese Entscheidung in einem interdisziplinären Team getroffen werden. Des Weiteren hängt die Wahl der Therapiemodalität von der Aneurysmalokalisation, der Konfiguration und Größe des Aneurysmas und der Erfahrung des Neurochirurgen sowie des Neurointerventionalisten ab.

Die im Jahr 2002 publizierte ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) verglich als erste große randomisierte Studie die beiden Therapieformen. Das Einschließen weiterer Patienten in die Studie wurde 2002 abgebrochen. Ein maßgeblicher Grund hierfür war ein deutlicher Unterschied in der relativen Risikoreduktion für Versterben oder Abhängigkeit von Pflege. So zeigte sich für endovaskulär behandelte Fälle eine relative Risikoreduktion von 22,6 % für Versterben oder Abhängigkeit von Pflege im Vergleich zu neurochirurgisch behandelten Fällen [37]. Diese Studie wurde in der Folge sehr kontrovers diskutiert [47, 48]. Ungeachtet der Kritik am methodischen Vorgehen der Studiengruppe um Molyneux und Kollegen, veränderte sich das Therapiekonzept für aneurysmale Subarachnoidalblutungen drastisch [49, 50]. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme in der Benutzung des endovaskulären Coilings, im Vergleich zum neurochirurgischen Clipping [51–53].

Für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen fehlen zum aktuellen Zeitpunkt randomisierte Therapiestudien. In der ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) Studie wurden Risikofaktoren der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas und dessen Behandlung an einer prospektiven Kohorte untersucht. Aufgrund des deutlichen Unterschieds in der Gruppengröße als auch in den Aneurysmacharakteristika, zwischen den mikrochirurgisch versorgten Aneurysmen und den endovaskulär therapierten Fällen, sind Vergleiche der assoziierten Mortalität und Morbidität schwierig. Die Autoren der ISUIA Studie führten an, dass eine Therapieentscheidung maßgeblich durch Patienten- als auch Aneurysmacharakteristika (Alter, Geschlecht, Aneurysmagröße, Aneurysmalokalisation, modifizierbare Risikofaktoren, Symptomatik, vorhergehende Subarachnoidalblutungen) bestimmt sein sollte [20]. In Analogie zu den Empfehlungen im Umgang mit rup-

turierten Aneurysmen sollte eine Therapieentscheidung im interdisziplinären Konsens getroffen werden. Diese Überlegungen spiegeln sich in den Empfehlungen der Europäischen Schlaganfall Organisation, zum Umgang mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen wieder [54].

1.4 Ziel- und Aufgabenstellung

Durch Analyse der DRG-Statistik (Diagnosis Related Groups) der Jahre 2005 bis 2009 sollen Raten zur Verwendung der Therapiemodalitäten Coiling, Clipping und konservative Therapie, in Krankenhäusern Deutschlands berechnet werden. Darüber hinaus sollen folgende epidemiologische sowie auch klinische Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie häufig werden zur stationären Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen und aneurysmalen Subarachnoidalblutungen in Deutschland (pro 100 000 Personenjahre) die Therapiemodalitäten Coiling, Clipping oder konservative Therapie angewendet?
2. Wie stark hat sich der Anteil der jeweiligen Therapieform (Coiling, Clipping, konservative Therapie) in der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen und aneurysmaler Subarachnoidalblutung über die Zeit verändert?
3. Inwieweit hängt die Rate für die jeweilige angewandte Prozedur vom Alter, Geschlecht und der Region (Bundesland) ab?
4. Wie hoch ist die Inhospitalmortalität nach Clipping, im Vergleich zum Coiling, abhängig von Alter und Geschlecht?
5. Welche Unterschiede gibt es zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich ihrer Komorbidität?
6. Welche Therapieform wird in Abhängigkeit der Lokalisation einer aneurysmalen

Subarachnoidalblutung durchgeführt?

7. Gibt es Unterschiede in der Verweildauer zwischen den Therapiemodalitäten?
8. Wie hoch sind die Implantationsraten für eine permanente Ventrikeldrainage oder einer externen Liquordrainage, je nach Therapiemodalität?

2 Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Hintergrund und Datenstruktur

Mit der Gesundheitsreform der gesetzlichen Krankenkassen, dem im Jahr 2004 novellierten Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) und dem Fallpauschalengesetz (FPG) wurde die Leistungsfinanzierung der Krankenhäuser vollständig neu geregelt. Das bestehende Mischsystem aus Pflegesätzen, Sonderentgelten und Fallpauschalen wurde durch ein leistungsorientiertes, allumfassendes Fallpauschalensystem nach australischem Vorbild ersetzt. Das Ziel dieser Änderungen war es, Wirtschaftlichkeit und Qualität im Krankenhausbereich zu fördern und das Leistungsgeschehen in den Krankenhäusern transparenter zu gestalten. Auf Grundlage des australischen AR-DRG-Systems (Australia Refined Diagnosis Related Groups) wurde ein deutsches G-DRG-System (German Diagnosis Related Groups) entwickelt, mit dem sich Leistungen des Krankenhauses anhand von diagnose- und prozedurorientierten Fallgruppen mit den gesetzlichen Krankenkassen abrechnen lassen. Durch die Bildung von Fallgruppen sollen Behandlungsleistungen mit ähnlichem Kostenaufwand zusammengefasst werden [55]. Seit dem Jahr 2004 ist eine DRG basierte Abrechnung der Krankenhausleistungen mit den gesetzlichen und privaten Krankenkassen obligat, dieses wird im Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) bundeseinheitlich geregelt. Das Krankenhausentgeltgesetz § 21 legt seit 2002, verbindlich für alle voll- oder teilstationären Leistungen in Krankenhäusern Deutschlands, die jährliche Weitergabe von DRG-Abrechnungsdaten des Vorjahres an eine DRG-Datenstelle fest, einschließlich des Inhalts und Umfangs der zu übermittelnden Daten. Ausgenommen hiervon sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich psychiatrische und psychotherapeutische Abteilungen, ambulante und teilstationär ambulante Einrichtungen. Des Weiteren werden im KHG unter § 3 Einrichtungen definiert, für die das Gesetz keine Anwendung findet. Hierunter fallen Krankenhäuser des Straf- und Maßregelvollzugs, Polizeikrankenhäuser sowie Krankenhausfälle, die über die gesetzliche Unfallversicherungen oder Rentenversicherung vergütet werden. Leistungen, die unter den vorgenannten Bedingungen bzw. in

den vorgenannten Einrichtungen erbracht werden, sind somit kein Bestandteil der bundesweiten DRG-Statistik. Als DRG-Datenstelle wurde in Deutschland das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) beauftragt. Nach Empfang der Leistungsdaten in maschinenlesbarer Form wird hier eine Plausibilitätskontrolle der Daten durchgeführt. Sollten die Daten Mängel aufweisen, wird ein Plausibilitätsprotokoll an die Krankenhäuser zurückgeschickt. Diese können wiederum eine revidierte Fassung ihrer Daten zurücksenden. Da die Kostenvergütung der Krankenhausleistungen an die korrekte und fristgerechte Übermittlung der Abrechnungsdaten gekoppelt ist, kann davon ausgegangen werden, dass alle Krankenhäuser großes Interesse an der Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben haben. Zusätzlich regelt § 21 Absatz 5 des KHEntgG einen Abschlag von der Leistungsvergütung, bei Nichteinhaltung der vereinbarten Pflicht zur Übermittlung der Daten. Nach erfolgter Plausibilitätskontrolle werden die DRG-Daten an das Statistische Bundesamt weitergeleitet, ab diesem Zeitpunkt dürfen die übermittelten Daten keinen Personenbezug mehr zulassen. Das Statistische Bundesamt macht diese individuellen Daten für wissenschaftliche Fragestellungen zugänglich. Im Falle wiederholter Hospitalisationen innerhalb eines Jahres, kann eine Person aufgrund der erfolgten Anonymisierung mehrfach zur DRG-Statistik beitragen. Die Rahmenbedingungen für Geheimhaltung und Gewährleistung des Statistikgeheimnis regelt das Bundesstatistikgesetz (BStatG). Die DRG-Statistik beinhaltet mehrere Merkmale jeder Hospitalisation, unter anderem: Alter, Geschlecht, Verweildauer, Entlassungsgrund, Haupt- und Nebendiagnosen. Diagnosen sind nach ICD-10-GM (International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification) des jeweiligen Geltungsjahres verschlüsselt. Die DRG-Statistik beinhaltet eine Hauptdiagnose, die am Ende des Krankenhausaufenthaltes festgelegt wird und retrospektiv Anlass zur Krankenhausaufnahme und Ursache für den größten Ressourcenverbrauch war [56]. Als Nebendiagnosen werden Krankheiten oder Symptome kodiert, die entweder gleichzeitig mit der Hauptdiagnose bestanden oder sich während des Krankenhausaufenthaltes entwickelten [56]. Zusätzlich können bis zu 89 Nebendiagnosen im ICD-10-GM-Format kodiert werden. Chirurgische Operationen und Prozeduren sowie auch katheterinterventionelle Therapieverfahren sind anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des jeweiligen Geltungsjahres kodiert. In der DRG-Statistik können

mehr als 100 unterschiedliche Operationen und Prozeduren kodiert werden. Das Patientenalter wird am Tag der Krankenhausaufnahme bestimmt, die Liegezeit bei Entlassung. Sollte eine Patient vor dem Jahreswechsel aufgenommen und im Folgejahr entlassen werden, so wird dieser sogenannte „Überlieger“ der Abrechnung des Entlassungsjahres zugeordnet.

2.2 Methodik

2.2.1 Datenakquisition

Das Statistische Bundesamt stellt für die Jahre 2005 und 2006 sogenannte Strukturdatensätze der DRG-Statistiken, mit einer Fallzahl von je 1000 Einträgen zur Verfügung. Diese Strukturdatensätze sind letztendlich stark permutierte Auszüge der gesamten DRG-Krankenhausstatistik des jeweiligen Jahres. Die Permutation gewährleistet die Einhaltung des §16 BStatG, so dass keine Rückschlüsse auf die betreffenden Personen mehr möglich sind. Anhand dieser Strukturdatensätze wurde mit dem Analyseprogramm SAS, Version 9.2 [57] ein geeignetes Programm zur Datenakquisition entwickelt. Zusätzlich konnte ein Arbeitsplatzrechner im Forschungsdatenzentrum des Statistischen Landesamt Sachsen-Anhalt genutzt werden, um das entwickelte Programm an einer größeren Stichprobe der DRG-Statistik von 2009 zu testen. Es wurden für die Kalenderjahre 2005 bis 2009 jeweils einzelne Programme entwickelt, welche zur kontrollierten Datenfernverarbeitung elektronisch an das Statistische Bundesamt in Wiesbaden übermittelt wurden. Dieses Vorgehen war nötig, um einerseits den teilweise jährlichen Veränderungen in der OPS- und auch ICD-Kodierung gerecht zu werden, und andererseits die Übersichtlichkeit und Praktikabilität zu wahren. Die Ergebnisse der Abfrage wurden im Rich-Text-Format (RTF) vom Statistischen Bundesamt übermittelt.

2.2.2 Analyse der Daten

Durch systematische Durchsicht der ICD-10-GM-Verzeichnisse der Jahre 2005 bis 2009 [58–62] wurden Diagnosekodes für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen (UIA) und aneurysmaler Subarachnoidalblutungen (aSAB) identifiziert (Tabelle 2). In Kooperation mit der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Halle(Saale) (UKH) und dem Geschäftsbereich III für Leistungscontrolling des UKH, konnten zehn DRG Abrechnungsprotokolle [63] von Patienten mit UIA bzw. aSAB in den Geschäftsjahren 2009 bis 2010 ermittelt werden. Diese Abrechnungsprotokolle entsprechen den Daten, die das Klinikum nach § 21 KHEntgG an das InEK weiterleitet. Mit diesen Daten konnte die ICD- und OPS-Kodierung der chirurgischen- und der interventionellen Behandlung von UIA bzw. aSAB exemplarisch analysiert werden. Unter den zehn Fällen befanden sich fünf Patienten, die endovaskulär therapiert und fünf Patienten, die neurochirurgisch versorgt wurden. Zwei der zehn Patienten wurden zur elektiven Therapie eines Hirnarterienaneurysmas aufgenommen, die restlichen Patienten wurden aufgrund einer akuten aSAB therapiert. In letzter Instanz wurde die ermittelte Kodierpraxis mit den Kodierleitfäden der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) abgeglichen [64–68]. In Abbildung 1 wird der verwendete Algorithmus näher erläutert. Zusätzlich werden hier die angewendeten Ausschlusskriterien dargestellt. Es wurden disjunkte Gruppen für UIA und aSAB gebildet, die jeweils weiter nach der vorhandenen OPS-Kodierung unterteilt wurden. Bei Vorliegen des OPS-Kodes „Inzision, Exzision, Destruktion und Verschluss von intrakraniellen Blutgefäßen“ (OPS: 5-025), erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der Patienten mit Clipping als primäre Therapie. Konnte in einer Beobachtung der OPS-

Tabelle 2: Diagnosekodes für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung

Diagnosekode (ICD-10) ^a	Beschreibung
UIA^b	
I67.10	Zerebrales Aneurysma (erworben)
Q28.20	Angeborenes arteriovenöses Aneurysma der zerebralen Gefäße
Q28.30	Angeborenes Aneurysma der zerebralen Gefäße
Q28.80	Sonstiges angeborenes Aneurysma
SAB^c	
I60.-	Subarachnoidalblutung

^a International Classification of Diseases 10. Revision

^b Unrupturiertes intrakranielles Aneurysma

^c Subarachnoidalblutung

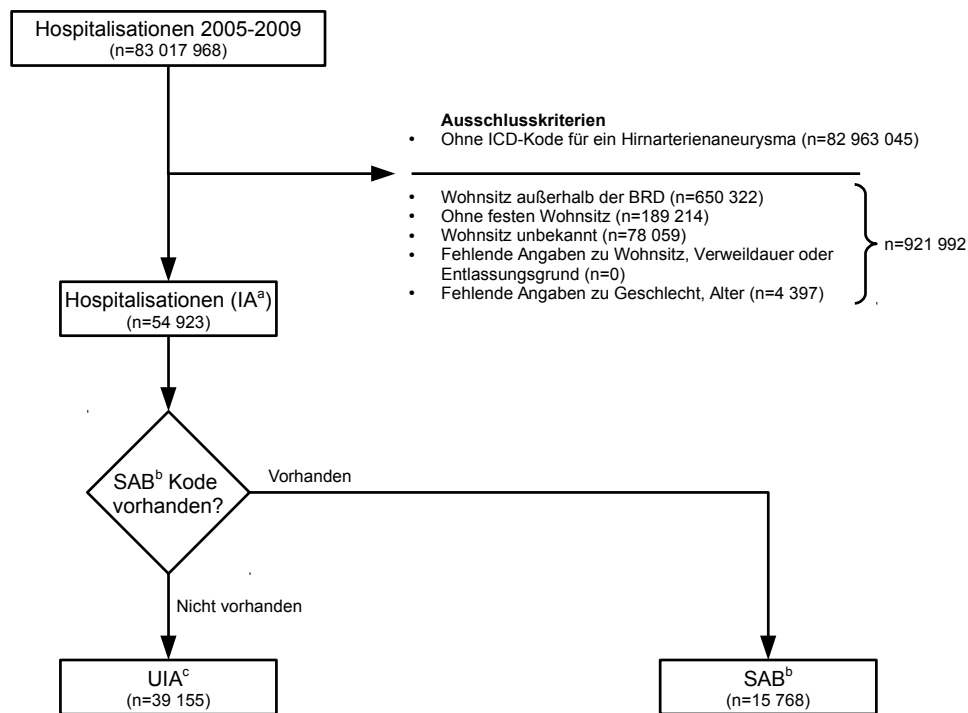


Abbildung 1: Algorithmus zur Identifikation von Hospitalisationen mit Hirnarterienaneurysmen respektive aneurysmalen Subarachnoidalblutungen

^a Intrakranielles Aneurysma

^b Subarachnoidalblutung

^c Unrupturiertes intrakranielles Aneurysma

Kode „Selektive Embolisation mit Metallspiralen, intrakraniell“ (OPS: 8-836.m0) identifiziert werden, erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der Patienten mit der Primärtherapie Coiling. Fälle denen keiner der vorher genannten Codes zugeordnet werden konnte, wurden in die Gruppe der konservativ Therapierten eingeordnet.

Für Hospitalisationen die eine konservative Therapie eines UIA erhielten, wurden Nachuntersuchungskodes ermittelt, die eine Wiederaufnahme bzw. die Aufnahme aus anderen Gründen, als ein intrakranielles Aneurysma, wahrscheinlich machten. Weiter wurden Prozeduren identifiziert, welche eine kontrastmittelgestützte kraniale Bildgebung anzeigen (Tabelle 3) und somit die Grundlage des Aneurysmanachweis darstellen.

Zusätzlich wurde für jede Therapieform die Häufigkeit der Implantation einer externen

Liquordrainage (OPS: 5-022.0), oder einer permanenten Ventrikeldrainage (OPS: 5-023.-) ermittelt.

Um die Komorbidität einer jeden Hospitalisation einzuschätzen, wurde ein modifizierter Charlson Komorbiditätsindex (mCCI) verwendet. Als Grundlage des mCCI diene die von Quan et al. [69] publizierte Version des Charlson Komorbiditätsindex. Der mCCI beinhaltet nur noch Diagnosekodes chronischer Komorbiditäten. Somit sollen Komorbiditäten, die akut während des Krankenhausaufenthalts auftraten, ausgeschlossen werden (Anhang Tabelle 8). Dieses Vorgehen erscheint notwendig, da anhand der DRG-Statistik nicht zwischen bei Aufnahme bereits vorhandenen, oder akut aufgetretenen Komorbiditäten unterschieden werden kann.

Tabelle 3: Kodierung der Nachuntersuchungen oder der kontrastmittelgestützten Bildgebung des Schädels

Kodierung	Beschreibung
Nachuntersuchung (ICD)^a	
I69.0	Folgen einer Subarachnoidalblutung
Z09.7	Nachuntersuchung nach Kombinationsbehandlung wegen anderer Krankheitszustände
Z09.88	Nachuntersuchung nach sonstiger Behandlung wegen anderer Krankheitszustände
Z09.9	Nachuntersuchung nach nicht näher bezeichneter Behandlung wegen anderer Krankheitszustände
Z53.-	Personen, die Einrichtungen des Gesundheitswesens wegen spezifischer Maßnahmen aufgesucht haben, die aber nicht durchgeführt wurden
Bildgebung (OPS)^b	
3-600	Arteriographie der intrakraniellen Gefäße
3-820	Magnetresonanztomographie des Schädels mit Kontrastmittel
3-220	Computertomographie des Schädels mit Kontrastmittel

^a International classification of diseases, 10. Revision

^b Operationen- und Prozedurenschlüssel

2.2.3 Statistische Methoden

Analysiert wurden Hospitalisationen mit einem unrupturierten intrakraniellen Aneurysma, oder einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung. Es wurden rohe- und altersspezifische Raten (pro 100 000 Personenjahre) berechnet. Weiter wurden für jede Therapiemethode altersstandardisierte Raten (ASR, pro 100 000 Personenjahre) errechnet. Zusätz-

lich wurde eine altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate ermittelt, die alle Therapieformen beinhaltet und somit die Häufigkeit der Therapie von UIA und aSAB in Krankenhäusern Deutschlands darstellt. Die Raten wurden nach Geschlecht, Bundesland und Region (Ost- und Westdeutschland) getrennt berechnet. Es wurden 5-Jahres Altersgruppen gebildet. Zur direkten Altersstandardisierung wurde die mittlere Jahrespopulation der Bundesrepublik Deutschland von 2007 als Standardbevölkerung benutzt (Anhang Tabelle 9). Die direkte Altersstandardisierung wurde nach Formel 1 berechnet. Hierdurch ist eine Vergleichbarkeit mit Raten, die mittels der gleichen Standardbevölkerung errechnet wurden gewährleistet. In Formel 2 ist die Berechnung der Varianz (Var) und in Formel 3 des jeweiligen Standardfehlers (SE) der altersstandardisierten Raten gezeigt.

$$ASR = \frac{\sum_{i=1}^A w_i R_i}{\sum_{i=1}^A w_i} \quad (1)$$

$$Var(ASR) = \frac{\sum_{i=1}^A \frac{w_i^2 R_i (100000 - R_i)}{n_i}}{(\sum_{i=1}^A w_i)^2} \quad (2)$$

$$SE(ASR) = \sqrt{Var(ASR)} \quad (3)$$

w_i : Altersspezifisches Gewicht

R_i : Altersspezifische Rate

i : Altersgruppe

Um regionale und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie von Hirnarterienaneurysmen besser darzustellen, wurden Quotienten der ASR (SRR, Standardized Rate Ratios) für Geschlecht (SRR-Geschlecht) und Region (SRR-Region) gebildet. Zusätzlich wurden 95 % Konfidenzintervalle (95 %CI) für alle SRR berechnet [70].

$$SRR_{\text{Geschlecht}} = \frac{ASR_{\text{Weiblich}}}{ASR_{\text{Männlich}}} \quad (4)$$

$$SRR_{\text{Region}} = \frac{ASR_{\text{Ost}}}{ASR_{\text{West}}} \quad (5)$$

Anhand eines linearen Regressionsmodells wurde der Einfluss von Therapiemethode, Alter, Geschlecht und Komorbidität auf die Liegedauer abgeschätzt. Die minimal suffiziente Adjustierungsmenge für potentielle Confounder wurde mit Hilfe eines gerichteten azyklischen Graphen ermittelt [71]. Hierfür wurde zunächst ein Kausaldiagramm erstellt und analysiert (Abbildung 2). Als Personenzeit unter Risiko wurde die Verweildauer (in Tagen) gewählt. Die Referenzgruppe waren Hospitalisationen, die ein Clipping als Primärtherapie erhielten.

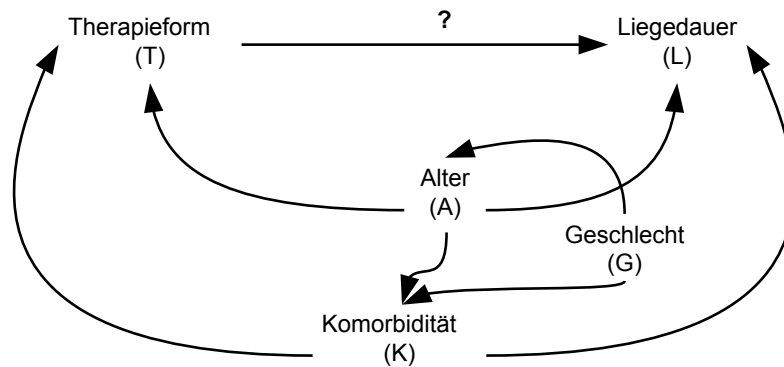


Abbildung 2: Kausaldiagramm für potentielle Confounder – Liegedauer

Zur Überlebenszeitanalyse wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Um adjustierte Quotienten der Hazardraten (HR, Hazard Rate Ratios) für Krankenhausmortalität zu schätzen, wurde in Analogie zum oben genannten, ebenfalls ein Kausaldiagramm erstellt (Abbildung 3) und mittels DAG-Program analysiert. Die Proportionalitätsannahme für die Hazardraten der Cox-Regression wurde mittels Schoenfeld-Residuen verifiziert [72]. Als Personenzeit unter Risiko wurde die Verweildauer (in Tagen) gewählt. Die Referenzgruppe war hier ebenfalls die Gruppe der Hospitalisationen mit Clipping als Primärtherapie.

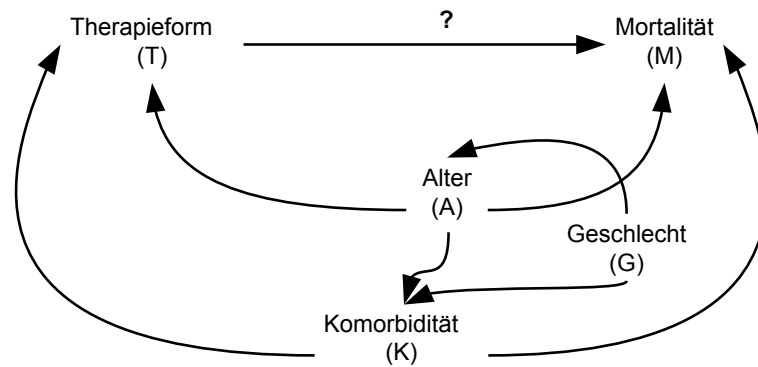


Abbildung 3: Kausaldiagramm für potentielle Confounder – Krankenhausmortalität

Weiter wurden die jährlichen Änderungen der ASR mittels eines log-linearen Regressionsmodells, unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Logarithmus der ASR und Kalenderjahr geschätzt [73]. Alle Raten wurden separat berechnet. Das Pooling der Raten und ihrer Standardfehler erfolgte nach der Inverse-Variance-Weighting Methode [74]. Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware SAS (Version 9.2) durchgeführt. Zur Analyse der gerichteten azyklischen Graphen wurde DAG-Program (Version 0.21) [75] verwendet. Alle Landkartendarstellungen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 3.0.1) [76] erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen

3.1.1 Hospitalisationen in Zahlen

Während der Beobachtungsperiode von 2005 bis 2009 wurden 39 155 Fälle mit der Diagnose unrupturiertes intrakranielles Aneurysma (UIA) hospitalisiert. In diesem Zeitraum wurden 6 098 (15,5 %) Coiling und 4 123 (10,5 %) Clipping eines UIA durchgeführt. Die verbleibenden 29 148 (74,0 %) Hospitalisationen wurden konservativ therapiert. Mit beiden Therapieformen (Hybridtherapie) wurden 107 (0,27 %) der hospitalisierten Fälle behandelt. Für 10,7 % (n=3 108) der konservativ therapierten Hospitalisationen konnte ein Nachuntersuchungskode identifiziert werden (Tabelle 3). Ferner war bei 38,5 % (n=11 211) der konservativ Therapierten keine kontrastmittelgestützte Bildgebung des Schädels kodiert (Tabelle 3). Zu zwei Dritteln waren die Therapierten weiblich, wobei sich dieses Verhältnis bei den mit Coiling therapierten Fällen noch stärker zugunsten der Frauen verschob (Tabelle 4). Das mittlere Alter der Hospitalisationen mit UIA betrug 55,4 (SE 0,13) Jahre für Männer und 56,4 (SE 0,09) Jahre für Frauen.

Tabelle 4: Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen

	Coiling	Clipping	Konservative Therapie
Gesamtzahl	6 098	4 123	29 148
Geschlecht % (n)			
Männlich	28,6 (n=1 744)	32,0 (n=1 319)	36,0 (n=10 490)
Weiblich	71,4 (n=4 354)	68,0 (n=2 804)	64,0 (n=18 658)
Mittleres Alter in Jahren (SE)			
Männlich	53,4 (0,31)	51,5 (0,35)	56,7 (0,16)
Weiblich	54,1 (0,18)	52,9 (0,21)	58,3 (0,11)
Modifizierter Charlson-Komorbiditätsindex (SE)	1,17 (0,01)	1,45 (0,02)	1,67 (0,01)
Verweildauer in Tagen (SE)	8,2 (0,09)	16,0 (0,16)	7,3 (0,06)
Median (P25, P75)	6 (4, 9)	13 (10, 19)	4 (2, 9)
Krankenhausmortalität % (n)			
Männlich	1,38 (n=24)	2,65 (n=35)	2,64 (n=277)

Fortsetzung...

Tabelle 4: Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen

	Coiling	Clipping	Konservative Therapie
Weiblich	0,94 (n=41)	2,00 (n=56)	2,06 (n=384)
Permanente Ventrikeldrainage % (n)	0,6 (n=34)	1,7 (n=70)	0,8 (n=228)
Temporäre externe Liquordrainage % (n)	1,5 (n=94)	6,3 (n=259)	0,7 (n=212)

SE: Standardfehler
P25, P75: 25. und 75. Perzentile

3.1.2 Zeitliche Entwicklung

Im ersten Beobachtungsjahr betrug die ASR (pro 100 000 Personenjahre) für Coiling 0,72 (SE 0,04) für Männer und 1,67 (SE 0,06) für Frauen. Für das Jahr 2009 konnten ASR von 1,02 (SE 0,05) und 2,38 (SE 0,08) ermittelt werden. Der geschätzte jährliche Anstieg der Raten des Coilings betrug jeweils 9,93 % (95 %CI 7,69–12,21 %) und 9,81 % (95 %CI 5,66–14,12 %). Für die Raten des Clippings als Primärtherapie eines UIA ergab sich ein ähnliches Bild. So beliefen sich die ASR für Clipping 2005 auf jeweils 0,56 (SE 0,04) und 1,05 (SE 0,05), während sie 2009 0,78 (SE 0,04) und 1,71 (SE 0,06) betrug. Der geschätzte jährliche Anstieg lag für die Raten des Clippings bei 8,33 % (95 %CI 3,45–13,45 %) und 11,79 % (95 %CI 8,51–15,18 %). Für den Zeitraum von 2005 bis 2009 konnte für alle Therapiemethoden und beide Geschlechter ein Anstieg der ASR beobachtet werden. Die altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate (pro 100 000 Personenjahre) betrug 2005 6,08 (SE 0,13) für Männer und 10,33 (SE 0,16) für Frauen. Über die Folgejahre stieg diese Rate konstant an, um 2009 jeweils 7,65 (SE 0,14) und 13,94 (SE 0,18) auszumachen. Der prozentuale Anstieg der altersstandardisierten Gesamthospitalisationsrate über die Jahre bezifferte sich auf 33 % (95 %CI 28–37 %). Der geringste Anstieg war für die ASR der konservativen Therapie zu verzeichnen, der prozentuale Anstieg betrug hier 28 % (95 %CI 23–32 %). Für Coiling und Clipping konnte ein höherer Anstieg gezeigt werden (43 % (95 %CI 32–55 %) und 55 % (95 %CI 40–70 %)).

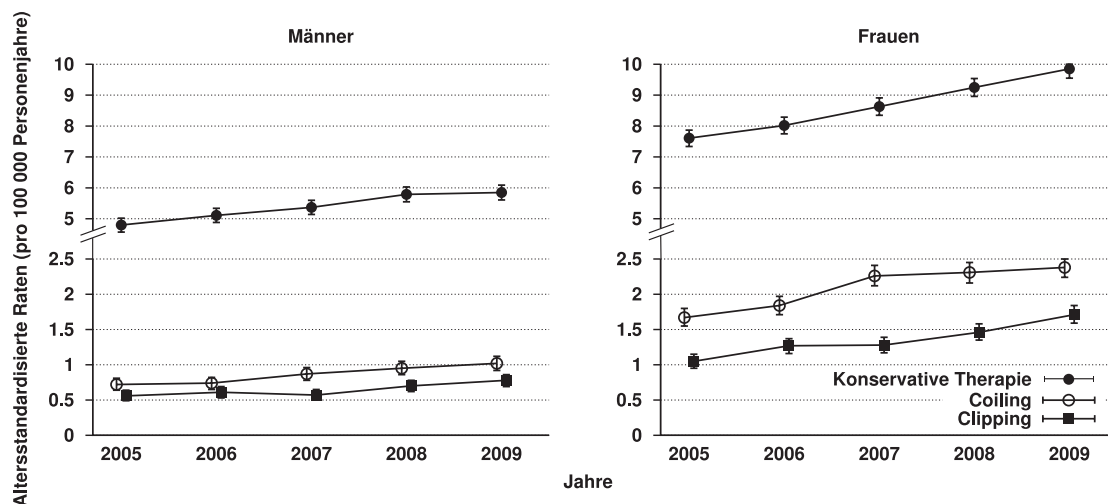


Abbildung 4: Entwicklung der altersstandardisierten Raten in der Therapie der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen von 2005 bis 2009 in Deutschland (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)

3.1.3 Effekte von Region, Alter und Geschlecht

Es stellten sich deutliche regionale Schwankungen in den altersstandardisierten Raten (pro 100 000 Personenjahre) dar. In Ost- und Westdeutschland betrug die Gesamt-SRR-Region für Männer 0,95 (95 %CI 0,91–0,99) und für Frauen 0,78 (95 %CI 0,76–0,80) (Tabelle 5). Die stärksten Unterschiede zeigten sich für Ost- und Westdeutschland in den SRR für Coiling und Clipping (Tabelle 5). Es konnten jedoch nur geringe Unterschiede für die SRR der konservativen Therapie ermittelt werden (Tabelle 5). Die Spannweite der altersstandardisierten Gesamthospitalisationsrate zwischen den Bundesländern kann anhand zweier Extrembeispiele verdeutlicht werden. So betrug die ASR für Sachsen 5,00 (SE 0,22) für Männer und 6,81 (SE 0,24) für Frauen (Abbildung 5 und 6). Im Vergleich betrug die ASR im Saarland jeweils 10,41 (SE 0,64) und 19,86 (SE 0,85) (Abbildung 5 und 6).

Die höchsten altersspezifischen Raten (pro 100 000 Personenjahre) des Coilings und Clippings eines UIA fanden sich bei den Männern in der Altersgruppe der 55- bis 59-Jährigen, für Frauen in der Gruppe der 50- bis 54- Jährigen (Abbildung 7). Für die konservativ Therapierten traten die höchsten altersspezifischen Raten in der Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen auf (Abbildung 7). Es zeigte sich ein starker Abfall der altersspezifischen Raten zu den höheren Alterssegmenten jeder Therapieform nach Erreichen des Höchstwertes

(Abbildung 7).

Die altersstandardisierten Gesamthospitalisationsraten waren für Männer deutlich niedriger als für Frauen (SRR-Geschlecht: 1,75 (95 %CI 1,61–1,90)) (Tabelle 5). Der stärkste Unterschied stellte sich für die Raten des Coilings dar, hier betrug die SRR-Geschlecht 2,44 (95 %CI 1,96–3,05).

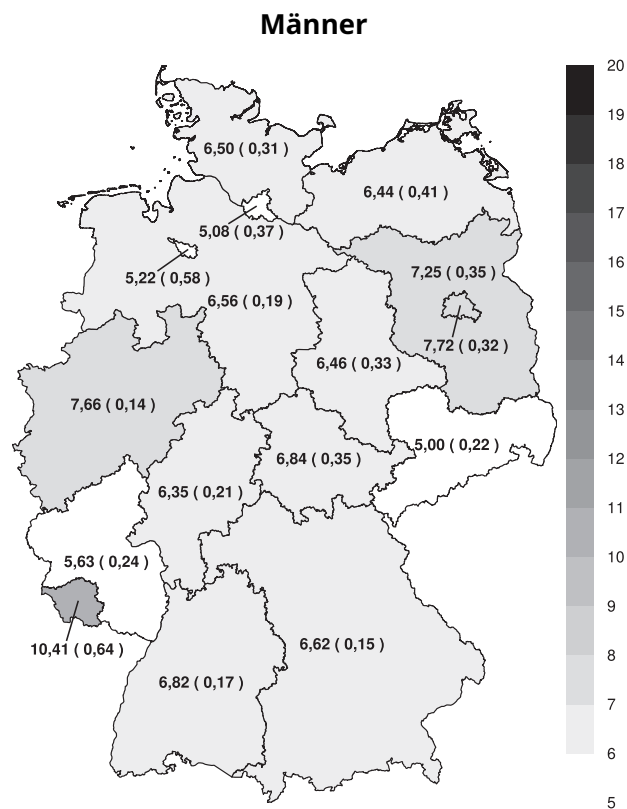


Abbildung 5: Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Männer für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

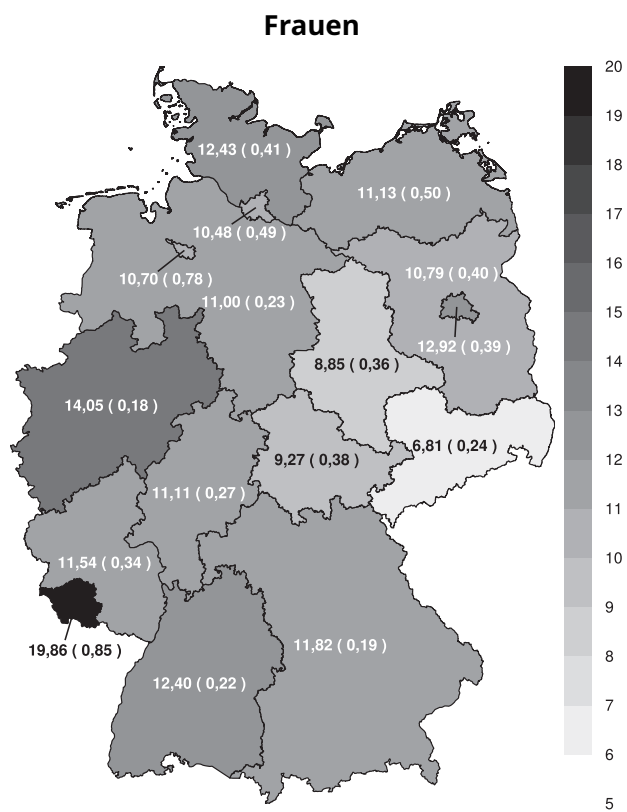


Abbildung 6: Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Frauen für unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

Tabelle 5: Altersstandardisierte Raten der Therapiemodalitäten (pro 100 000 Personenjahre) zur Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen in Deutschland 2005–2009

	Coiling		Clipping		Konservative Therapie		Gesamt	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
ASR, (SE)	0,84 (0,15)	2,05 (0,02)	0,64 (0,07)	1,32 (0,02)	5,36 (0,35)	8,60 (0,05)	6,84 (0,39)	11,97 (0,06)
ASR-Gesamt, (SE)	1,46 (0,02)		0,98 (0,02)		6,93 (0,04)		9,37 (0,05)	
SRR-Geschlecht ^a	2,44 (95 %CI 1,96–3,05)		2,06 (95 %CI 1,76–2,41)		1,60 (95 %CI 1,45–1,77)		1,75 (95 %CI 1,61–1,90)	
ASR-Ost ^b , (SE)	0,66 (0,04)	1,37 (0,06)	0,46 (0,03)	0,95 (0,05)	5,47 (0,12)	7,47 (0,13)	6,59 (0,13)	9,79 (0,15)
ASR-West ^c , (SE)	0,89 (0,02)	2,23 (0,04)	0,68 (0,02)	1,42 (0,03)	5,34 (0,06)	8,91 (0,07)	6,91 (0,07)	12,56 (0,09)
SRR-Region ^d	0,74 (95 %CI 0,66–0,83)	0,61 (95 %CI 0,57–0,66)	0,67 (95 %CI 0,59–0,77)	0,67 (95 %CI 0,61–0,74)	1,02 (95 %CI 0,98–1,07)	0,84 (95 %CI 0,81–0,87)	0,95 (95 %CI 0,91–0,99)	0,78 (95 %CI 0,76–0,80)

^a Quotient der altersstandardisierten Raten mit 95 % Konfidenzintervall: $SRR_{\text{Geschlecht}} = \frac{ASR_{\text{Weiblich}}}{ASR_{\text{Männlich}}}$

^b Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen

^c Baden-Württemberg, Bayern, Bremen, Hessen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein, Saarland

^d Quotient der altersstandardisierten Raten mit 95 % Konfidenzintervall: $SRR_{\text{Region}} = \frac{ASR_{\text{Ost}}}{ASR_{\text{West}}}$

ASR: Altersstandardisierte Rate, SE: Standardfehler

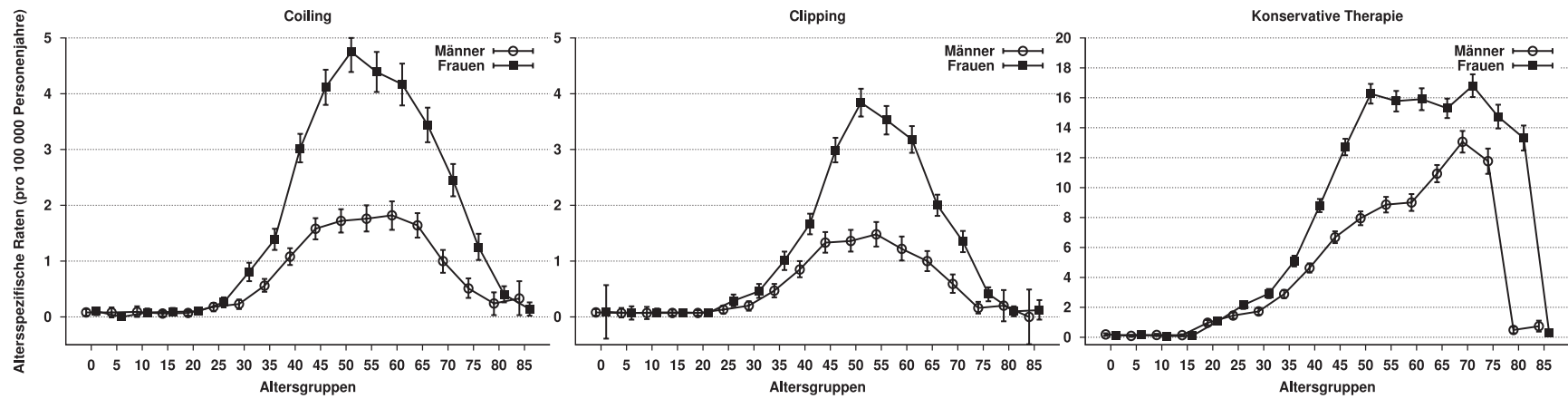


Abbildung 7: Altersspezifische Raten der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen Therapie in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)

3.1.4 Krankenhausmortalität

In der relativen Krankenhausmortalität unterschieden sich Clipping und konservative Therapie nur geringfügig (Tabelle 4). Die relative Krankenhausmortalität bei Coiling war geringer im Vergleich zu den beiden anderen Therapiemodalitäten, insbesondere für die therapierten Frauen (Tabelle 4).

Nach erfolgter Adjustierung für Alter, Komorbidität (mCCI) und Geschlecht, war das HR für Krankenhausmortalität niedriger für Coiling (HR=0,92 (95 %CI 0,66–1,28)), im Vergleich zum Clipping.

3.1.5 Permanente Ventrikelshunts und temporäre Liquordrainagen

Die relativen Häufigkeiten der Implantation eines permanenten Ventrikelshunts waren für Clipping mit 1,7 % (n=70) höher, im Vergleich zu Coiling oder konservativer Therapie (0,6 % (n=34) und 0,8 % (n=228)) (Tabelle 4).

Deutlicher noch wurde dieser Unterschied für die relativen Häufigkeiten der Anlage einer temporären Ventrikeldrainage. Für Clipping als Therapie eines UIA, war in 6,3 % (n=259) der Fälle die Anlage einer temporären Ventrikeldrainage erfolgt. Im Vergleich war dies lediglich in 1,5 % (n=94) der Fälle erfolgt, die ein Coiling erhielten und nur für 0,7 % (n=212) der konservativ Therapierten.

3.1.6 Verweildauer

Die Verweildauer der Therapiemodalitäten unterschied sich deutlich. So betrug die Verweildauer für Coiling im Mittel 8,2 (95 %CI 8,0–8,4) Tage und für Clipping 16,0 (95 %CI 15,7–16,3) Tage (Tabelle 4). Für konservativ Therapierte konnte eine Verweildauer von 7,3 (95 %CI 7,2–7,4) Tagen ermittelt werden.

Die geschätzte Verweildauer in der linearen Regressionsanalyse, nach Adjustierung für Alter, Komorbidität (mCCI) und Geschlecht, war für Coiling 7,0 (95 %CI 6,6–7,4) Tage kürzer,

im Vergleich zum Clipping.

3.2 Aneurysmale Subarachnoidalblutungen

3.2.1 Hospitalisationen in Zahlen

In der Beobachtungsperiode von 2005 bis 2009 konnten 15 768 Hospitalisationen mit der Diagnose aneurysmale Subarachnoidalblutung identifiziert werden. Es wurden in dieser Zeit 5 595 (34 %) Clipping und 5 357 (32,5 %) Coiling durchgeführt. Die übrigen Hospitalisationen erhielten eine konservative Therapie der aSAB (n=5 532, 33,5 %). Insgesamt wurden 358 (2,0 %) Fälle mit beiden Therapieformen behandelt (Hybridtherapie). Zwei Drittel der behandelten waren weiblich (n=10 853). Das mittlere Alter der männlichen und weiblichen Hospitalisierten lag bei 52,2 (SE 0,18) bzw. 54,8 (SE 0,13) Jahre (Tabelle 6).

Tabelle 6: Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Aneurysmale Subarachnoidalblutung

	Coiling	Clipping	Konservative Therapie
Gesamtzahl	5 357	5 595	5 532
Geschlecht % (n)			
Männlich	33,8 (n=1 814)	33,9 (n=1 894)	34,8 (n=1 923)
Weiblich	66,2 (n=3 543)	66,1 (n=3 701)	65,2 (n=3 609)
Mittleres Alter in Jahren (SE)			
Männlich	51,4 (0,32)	51,5 (0,30)	53,7 (0,32)
Weiblich	54,1 (0,23)	53,9 (0,22)	56,8 (0,24)
Charlson Komorbiditäts Index (SE)	1,58 (0,02)	1,74 (0,02)	1,75 (0,02)
Verweildauer in Tagen (SE)	21,63 (0,23)	25,72 (0,26)	16,18 (0,32)
Median (P25, P75)	19 (12, 28)	22 (16, 31)	7 (1, 20)
Krankenhausmortalität % (n)			
Männlich	13,6 (n=246)	14,6 (n=277)	21,0 (n=403)
Weiblich	16,3 (n=578)	14,6 (n=539)	21,7 (n=783)
Ort der Subarachnoidalblutung (%)			
Anteriore Zirkulation	46,7	65,1	47,0
Posteriore Zirkulation	22,3	7,8	17,4
Nicht spezifiziert	31,0	27,1	35,6

Fortsetzung...

Tabelle 6: Demografische Charakteristika der Studienpopulation – Aneurysmale Subarachnoidalblutung

	Coiling	Clipping	Konservative Therapie
Permanenter Ventrikelshunt % (n)	5,0 (n=819)	6,1 (n=998)	1,5 (n=253)
Temporäre ventrikuläre Drainage % (n)	15,7 (n=2 592)	17,9 (n=2 955)	7,0 (n=1 155)

SE: Standardfehler
P25, P75: 25. und 75. Perzentile

3.2.2 Zeitliche Entwicklung

Es zeigte sich für beide Geschlechter ein stetiger Anstieg der ASR für Coiling (pro 100 000 Personenjahre) in der Beobachtungsperiode. So betrug die ASR für Coiling im Jahr 2005 0,62 (SE 0,04) für Männer und 1,21 (SE 0,05) für Frauen. Im Jahr 2009 hingegen stieg die ASR für Coiling auf jeweils 1,20 (SE 0,05) und 2,21 (SE 0,07). Ab 2007 überstieg die ASR für Coiling die Raten für Clipping in der Therapie der aSAB (Abbildung 8). Diese Entwicklung setzte sich über die Folgejahre fort. Weiter zeigte sich für beide Geschlechter ein Anstieg der ASR für alle Therapiemodalitäten von 2005 bis 2009 (Abbildung 8). Die altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate (pro 100 000 Personenjahre) betrug 2005 2,35 (SE 0,08) für Männer und 3,29 (SE 0,09) für Frauen. Diese Raten stiegen schrittweise an, und betrug 2009 jeweils 3,29 (SE 0,09) und 6,05 (SE 0,12). Für den Gesamtbeobachtungszeitraum stieg die kombinierte ASR für Coiling um 69 % (95 %CI 54–84 %). Diese Entwicklung der Raten zeigte sich weniger stark bei den ASR für Clipping (13 %, 95 %CI 4–23 %) oder der konservativen Therapie (3 %, 95 %CI 0,05–12 %). Für die altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate konnte ein Anstieg von 24 % (95 %CI 18–31 %) für 2005 bis 2009 gezeigt werden, bei einem geschätzten jährlichen Anstieg der Rate von 7,4 % (95 %CI 5,2–9,6 %).

3.2.3 Effekte von Region, Alter und Geschlecht

Die ASR (pro 100 000 Personenjahre) waren für Männer niedriger als für Frauen. Dies wird verdeutlicht am Quotienten der ASR (SRR-Geschlecht: 1.87, 95 %CI 1.66–2.10). Weiter gab

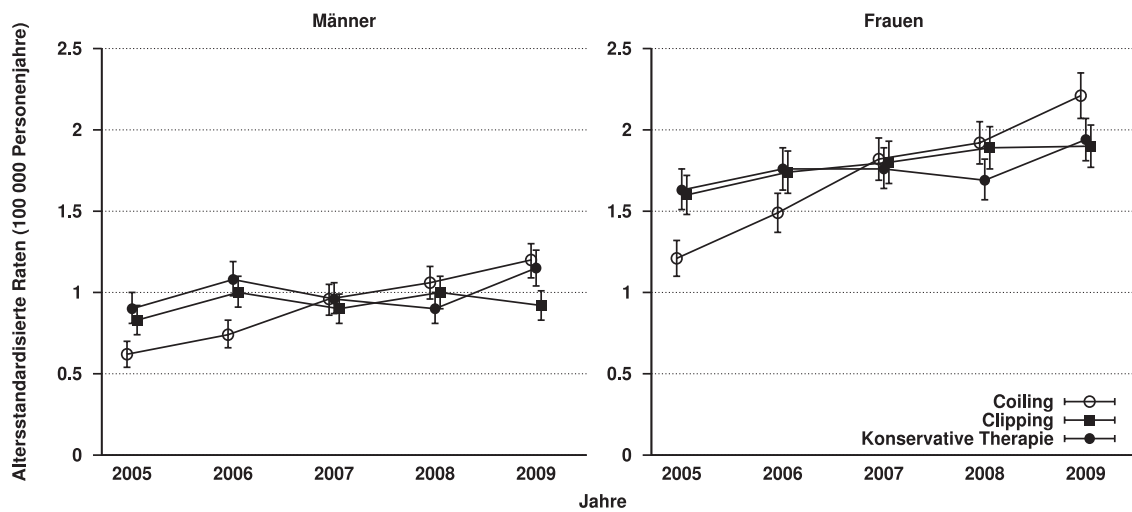


Abbildung 8: Entwicklung der altersstandardisierten Raten in der Therapie der aneurysmalen Subarachnoidalblutung von 2005 bis 2009 in Deutschland (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)

es deutliche regionale Unterschiede in den ASR. So betrug die SRR-Region (Ost/ West) 0,86 (95 %CI 0,80–0,91) für Männer und 0,81 (95 %CI 0,77–0,85) für Frauen (Tabelle 7). Zusätzlich zeigten sich prägnante Unterschiede in den ASR zwischen den 16 Bundesländern Deutschlands. Die niedrigste altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate (pro 100 000 Personenjahre) im Beobachtungszeitraum wies das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern für Männer und Sachsen für Frauen auf. Hier betrug die altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate 1,77 (SE 0,13) für Männer und 2,61 (SE 0,15) für Frauen. Im Vergleich betrug die ASR im Saarland jeweils 5,04 (SE 0,44) und 9,27 (SE 0,58) (Abbildung 9 und 10).

Die altersspezifischen Raten (pro 100 000 Personenjahre) wiesen ein vergleichbares Muster zwischen den Regionen Ost- und Westdeutschland auf, weshalb nur Raten für die gesamte BRD gezeigt werden. Spitzenwerte für die altersspezifischen Raten waren für Coiling bei Männern in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen zu verzeichnen. Im Falle eines Clippings als aSAB Therapie, fanden sich die höchsten altersspezifischen Raten in der Gruppe der 55- bis 59-Jährigen (Abbildung 11). Für Frauen zeigten sich die höchsten altersspezifischen Raten des Coilings bei den 50- bis 54-Jährigen. Im Falle des mikrochirurgischen Clippings, waren die altersspezifischen Raten in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen am höchsten (Abbildung 11). Es fand sich bei beiden Geschlechtern ein star-

ker Abfall der altersspezifischen Raten zu den höheren Altersgruppen (Abbildung 11).

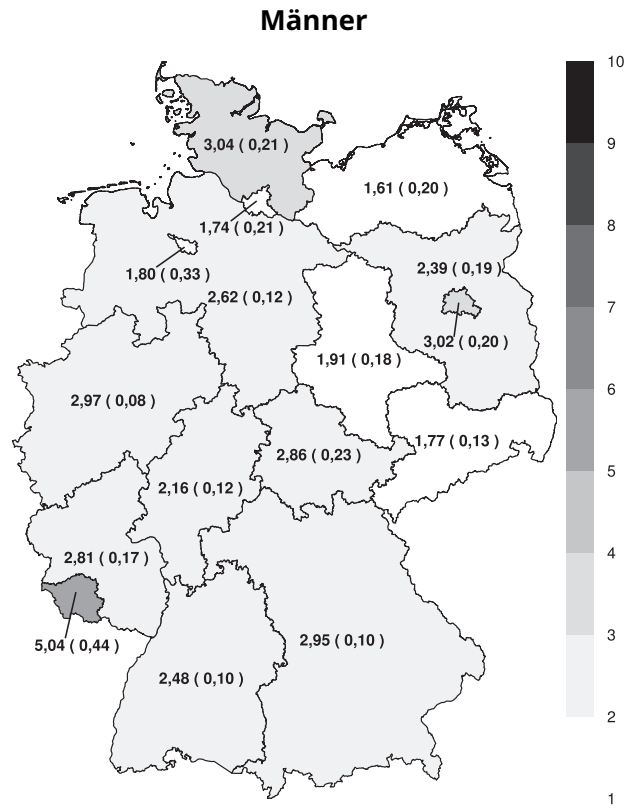


Abbildung 9: Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Männer für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

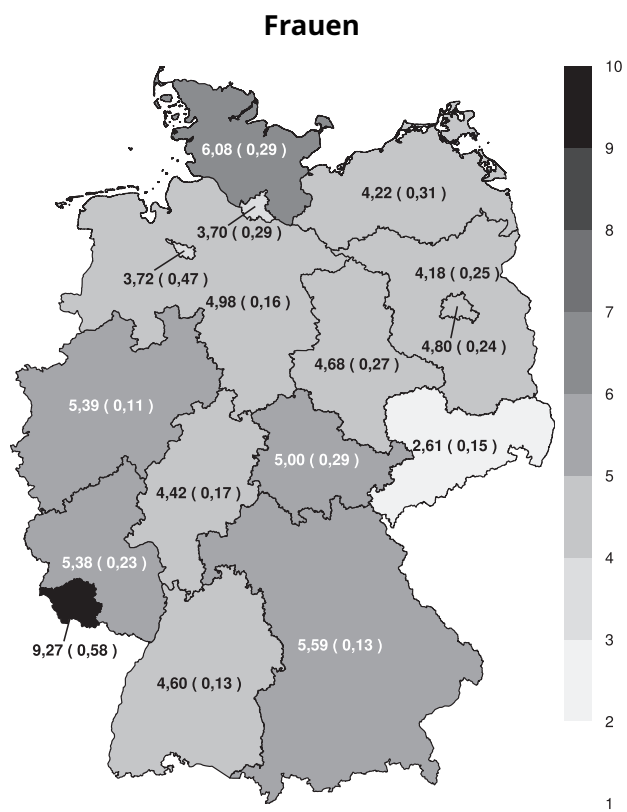


Abbildung 10: Altersstandardisierte Gesamthospitalisationsraten der Frauen für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

Tabelle 7: Altersstandardisierte Raten der Therapiemodalitäten (pro 100 000 Personenjahre) zur Behandlung der aneurysmalen Subarachnoidalblutung in Deutschland 2005–2009

	Coiling		Clipping		Konservative Therapie		Gesamt	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
ASR, (SE)	0,86 (0,15)	1,66 (0,02)	0,93 (0,07)	1,78 (0,02)	0,99 (0,16)	1,75 (0,02)	2,78 (0,23)	5,19 (0,04)
ASR-Gesamt, (SE)	1,26 (0,02)		1,35 (0,02)		1,34 (0,02)		3,98 (0,03)	
SRR-Geschlecht ^a	1,93 (95 %CI 1,51–2,46)		1,91 (95 %CI 1,71–2,14)		1,77 (95 %CI 1,40–2,23)		1,87 (95 %CI 1,66–2,10)	
ASR-Ost ^b , (SE)	0,76 (0,04)	1,41 (0,06)	0,77 (0,04)	1,49 (0,06)	0,89 (0,05)	1,39 (0,06)	2,42 (0,08)	4,29 (0,10)
ASR-West ^c , (SE)	0,88 (0,02)	1,69 (0,03)	0,97 (0,03)	1,82 (0,03)	0,98 (0,03)	1,78 (0,03)	2,83 (0,04)	5,29 (0,06)
SRR-Region ^d	0,86 (95 %CI 0,77–0,97)	0,83 (95 %CI 0,77–0,91)	0,79 (95 %CI 0,71–0,89)	0,82 (95 %CI 0,76–0,89)	0,91 (95 %CI 0,81–1,02)	0,78 (95 %CI 0,72–0,85)	0,86 (95 %CI 0,80–0,91)	0,81 (95 %CI 0,77–0,85)

^a Quotient der altersstandardisierten Raten mit 95 % Konfidenzintervall: $SRR_{\text{Geschlecht}} = \frac{ASR_{\text{Weiblich}}}{ASR_{\text{Männlich}}}$

^b Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen

^c Baden-Württemberg, Bayern, Bremen, Hessen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein, Saarland

^d Quotient der altersstandardisierten Raten mit 95 % Konfidenzintervall: $SRR_{\text{Region}} = \frac{ASR_{\text{Ost}}}{ASR_{\text{West}}}$

ASR: Altersstandardisierte Rate, SE: Standardfehler

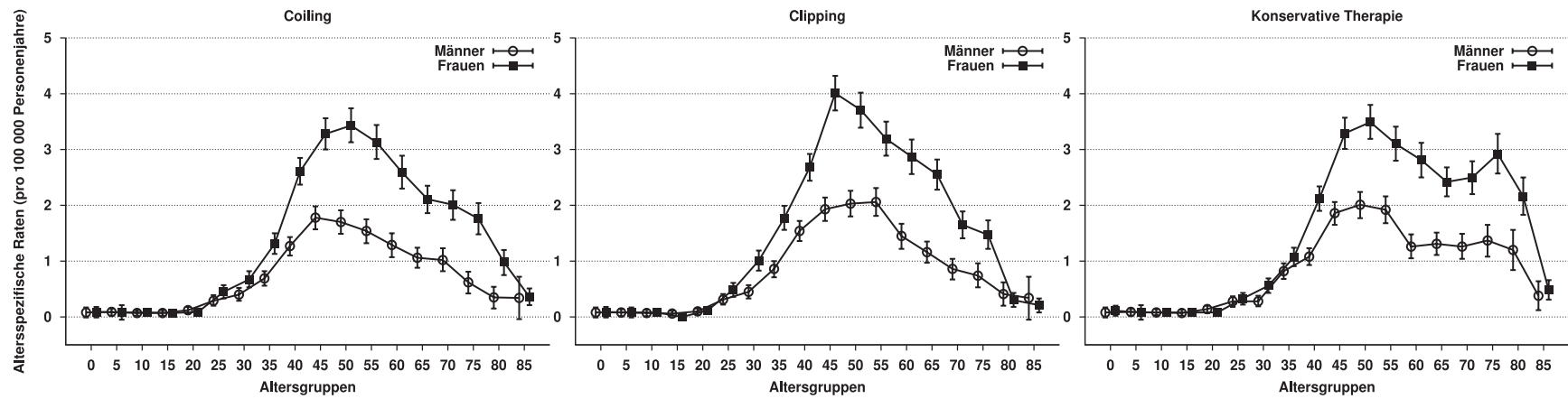


Abbildung 11: Altersspezifische Raten der Therapie aneurysmaler Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005–2009 (pro 100 000 Personenjahre, 95 %CI)

3.2.4 Krankenhausmortalität

Die Unterschiede in der Krankenhausmortalität zwischen den Geschlechtern waren gering. Ebenfalls gab es nur marginale Unterschiede in der Krankenhausmortalität für Coiling und Clipping in der Therapie der aSAB. Die höchste Krankenhausmortalität war für die Gruppe der konservativ Therapierten zu beobachten (Tabelle 6).

Nach Adjustierung für Alter, Komorbidität (mCCI) und Geschlecht, war das HR für Krankenhausmortalität höher für Coiling (HR=1,12 (95 %CI 1,01–1,23)) im Vergleich zum Clipping.

3.2.5 Permanente Ventrikelshunts und temporäre Liquordrainagen

Die relative Häufigkeit der Implantation eines permanenten Ventrikelshunts unterschied sich je nach Therapieform. In 5,0 % (n=819) der Fälle, die ein Coiling erhielten, wurde ein permanenter Ventrikelshunt implantiert. Im Falle eines Clippings, wurde diese Prozedur in 6,1 % (n=998) der Fälle durchgeführt.

Temporäre Liquordrainagen wurden in 15,7 % (n=2 592) der Hospitalisationen mit Coiling als Primärtherapie durchgeführt. Wohingegen 17,9 % (n=2 955) der Hospitalisationen, die primär durch Clipping der aSAB therapiert wurden, eine temporäre Liquordrainage erhielten.

3.2.6 Verweildauer

Die mittlere Verweildauer für Hospitalisationen, die ein Coiling erhielten, betrug 21,6 (95 %CI 21,5–22,2) Tage . Für Fälle die durch Clipping therapiert wurden, betrug die mittlere Verweildauer 25,7 Tage (95 %CI 25,2–26,2). In der linearen Regressionsanalyse war die geschätzte Verweildauer für Coiling 3,3 (95 %CI 2,6–4,0) Tage kürzer im Vergleich zum Clipping.

4 Diskussion

Die Verwendung von nicht-konservativen Therapiemethoden (Coiling und Clipping) in der Behandlung von UIA stieg im Beobachtungszeitraum um jeweils 43 % (95 %CI 32–55 %) und 55 % (95 %CI 40–70 %) an. Ähnliche Steigerungen der Raten sind international beschrieben worden. So wurde in einer Analyse der Daten des amerikanischen Nationwide Inpatient Samples (NIS) ein Anstieg der Raten des Coilings in der UIA Therapie um 33 %, für den Zeitraum von 2002 bis 2008, beobachtet [51]. Für die Therapie der aSAB zeigte sich ein Anstieg in der Benutzung des Coilings um 69 % (95 % CI 54–84 %) und des Clippings um 13 % (95 % CI 4–23 %). Eine Auswertung von Daten einer kanadischen Schlaganfalldatenbank des Bundesstaates Ontario zeigte für den Zeitraum von 2002 bis 2008 einen Anstieg der Raten des Coilings um 40 % in der Therapie von Subarachnoidalblutungen [52].

Risselada et al. [77] ermittelten für die Niederlande, im Zeitraum zwischen 2001 und 2005, eine altersstandardisierte Inzidenzrate der aSAB von 4,26 (pro 100 000 Personenjahre). Dieses Resultat kommt der in dieser Studie für Deutschland ermittelten altersstandardisierten Gesamthospitalisationsrate von 3,98 (pro 100 000 Personenjahre) sehr nahe. Aufgrund einer ähnlichen Altersstruktur in den Niederlanden und Deutschland, sind diese Raten als vergleichbar anzusehen. Die ermittelten altersstandardisierten Hospitalisationsraten unterschätzen jedoch die wahre Inzidenz der aSAB in Deutschland, da die präklinische Mortalität auf 11 % bis 12 % geschätzt wird [28, 29] und diese Fälle in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden konnten. Eine weitere Publikation berichtet nach Auswertung von Daten des Erlanger Schlaganfall Registers eine altersstandardisierte Inzidenz der aSAB von 4,5 (pro 100 000 Personenjahre) für den Raum Erlangen im Jahr 2000 [78]. Im Vergleich schätzten de Rooij et al. [22] die weltweite rohe Inzidenz der SAB, unter Ausschluss von Japan, Finnland, Süd- und Zentralamerika, auf 9,1 (pro 100 000 Personenjahre).

In einer Analyse von NIS Daten konnte für den Zeitraum von 1998 bis 2003 eine rohe Hospitalisations-Rate von 3,0 (pro 100 000 US Population) für UIA ermittelt werden [79]. Auch wenn ein direkter Vergleich sich aus methodischen Gründen verbietet, weicht die für Deutschland ermittelte altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate für UIA

mit 9,37 (pro 100 000 Personenjahre) deutlich von diesem Ergebnis ab. Eine methodisch ähnliche Arbeit von Smith et al. [51], die ebenfalls auf NIS Daten basiert, detektierte für den Zeitraum von 2002 bis 2008 absolut 11 606 Fälle unrupturierter Aneurysmen in US-Krankenhäusern. Demgegenüber fanden sich in der vorliegenden Arbeit absolut 39 155 Hospitalisationen eines UIA in einem Fünfjahreszeitraum.

Über die Ursachen des Anstiegs der altersstandardisierten Gesamthospitalisationsraten für UIA und aSAB kann hier nur spekuliert werden. Es ist anzunehmen, dass die Verbesserung nicht-invasiver Bildgebung die Diagnostik intrakranieller Aneurysmen drastisch verbessert hat und deren Anwendung in die klinische Routine Einzug gehalten hat. So hat sich die Computertomografische Angiografie (CTA) als klinisch gleichwertiges Instrument, im Vergleich zur invasiven Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA), zur Detektion unrupturierter intrakranieller Aneurysmen etabliert [80].

Der Anstieg der Raten für Hospitalisationen mit aneurysmaler Subarachnoidalblutung könnte durch eine generelle Verbesserung in der Versorgung von Schlaganfällen verursacht sein. So ist die Zahl der Stroke-Units in Deutschland stark angestiegen [81]. Weiter könnten Anreize nach der Einführung des DRG-Systems die Kodierpraxis der Krankenhäuser beeinflusst haben, so dass Fälle aus Abrechnungsgründen genauer kodiert wurden [81].

Es stellten sich regionale Unterschiede in den ASR zur Behandlung von UIA dar. Auch zwischen Ost- und Westdeutschland waren die Raten heterogen verteilt (Tabelle 5). Im Gegensatz hierzu konnten Vlak et al. [6] in einer Meta-Analyse auf der Basis von 68 Studien, mit 83 Studienpopulationen, keine regionalen Prävalenzunterschiede finden. Unklar bleibt, ob die starken Schwankungen in den ASR durch unterschiedliche Prävalenzen der UIA oder andere Effekte bedingt sind. In einer kürzlich erschienenen Arbeit konnte für alle Verwaltungsbezirke Polens, über einen Zeitraum von 2009 bis 2012, eine ähnliche regionale Heterogenität in der Verwendung der Therapiemethoden gezeigt werden. Hier betrachteten die Autoren die ungleiche geografische Verteilung endovaskulärer Therapiezentren, als ursächlich für die regionalen Schwankungen der Raten [53].

Die beobachteten regionalen Unterschiede zwischen den ASR für Ost- und Westdeutschland sind vermutlich durch viele Faktoren bedingt. So zeigten Koffijberg et al. [28] deutli-

che regionale Unterschiede in der Inzidenz der aSAB in Schweden. Im Gegensatz zu dem für Schweden beschriebenen Inzidenz-Gradienten von Norden nach Süden, zeigt sich für Deutschland kein geografisches Muster in der Verteilung der ASR (Abbildung 5, 6, 9 und 10). Auch konnten erhebliche Abweichungen der altersstandardisierten Raten der aSAB in einer Auswertung von Schlaganfallregistern in drei europäischen Großstädten beobachtet werden. In dieser Arbeit betragen die altersadjustierten SRR 1,75 für Erlangen und 3,75 für Süd-London, als Referenz wurde Dijon gewählt [78]. Ingall et al. [82] ermittelten in einer Publikation von Daten des WHO-MONICA Projektes, für den Zeitraum von 1984 bis 1989, für Ostdeutschland eine vergleichsweise niedrige altersstandardisierte Inzidenzrate der aSAB (5,0 für Männer und 4,8 für Frauen (pro 100 000 Personenjahre)). China war in dieser Studie das einzige Land mit einer niedrigeren Inzidenzrate der aSAB im Vergleich zu Ostdeutschland. Dies begründeten die Autoren jedoch durch eine niedrigere Autopsierate, aufgrund von kulturellen Gegebenheiten. Durch einen zu frühen Abbruch der Datenerfassung in Westdeutschland, wurden diese Daten nicht in die Betrachtungen miteinbezogen.

Ungeachtet der Therapiemethode zeigte sich für UIA und aSAB ein deutlicher Rückgang der altersspezifischen Raten in den höheren Altersgruppen. Ähnliche Muster in der Altersverteilung wurden in der internationalen Literatur für die Therapie von UIA [79] und aSAB [8, 28, 77, 79, 83] beschrieben. Ein solcher Abfall der altersspezifischen Raten in den höheren Altersgruppen könnte mehrere Ursachen haben. Hinsichtlich der altersspezifischen Raten der aSAB, wäre eine größere präklinische Mortalität in höheren Altersgruppen denkbar. Dies würde jedenfalls erklären, warum bei im Alter steigender Inzidenz der aSAB [22], dennoch die Behandlungsraten in höheren Altersgruppen abnehmen. Einschränkung zu dieser Hypothese fanden Huang und van Gelder [29] in ihrer Meta-Analyse von 2002 lediglich eine Altersdifferenz von 5,59 Jahren, zwischen denen die eine akute aSAB überlebten bis sie medizinische Hilfe erhielten und denen die vorher verstarben. Weiter ermittelten Ostbye et al. [83] in einer Studie administrativer Krankenhausdatenbanken Kanadas, dass zumeist jüngere Männer außerhalb des Krankenhaus verstarben und das mit zunehmendem Alter eine Hospitalisation erfolgte. Eine weitere Hypothese bezüglich des Abfalls der altersspezifischen Raten in der Behandlung von UIA und aSAB in

höheren Alterssegmenten, könnte in einer besseren Primärprävention und einer verbesserten Kontrolle des Hypertonus begründet sein. Dies vermuteten Nimptsch und Mansky [81] in einer Publikation, in der sie DRG-Daten zur Schlaganfallhospitalisation in Deutschland auswerteten. Sie beobachteten ebenfalls einen Abfall der altersspezifischen Raten für höhere Altersgruppen. Die altersspezifischen Raten der chirurgischen oder endovaskulären Therapie von UIA zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Altersgruppen (Abbildung 7), so wiesen jedoch die konservativ Therapierten ein höheres Durchschnittsalter auf (Tabelle 4). Weiter noch waren für die konservativ Therapierten die höchsten altersspezifischen Raten in der Gruppe der 70- bis 74-Jährigen zu finden. Im Gegensatz hierzu fand sich in den altersspezifischen Raten der Therapieformen der aSAB kein Hinweis, dass ältere Patienten eher einer konservativen Therapie zugeführt würden.

Es fanden sich klare geschlechtsspezifische Diskrepanzen in den ASR für UIA und aSAB. Diese Ergebnisse reflektieren international publizierte Erkenntnisse. In einer prospektiven Kohortenstudie in Japan zum natürlichen Krankheitsverlauf von UIA, waren zwei Drittel der Beobachteten weiblich [19]. Ferner ermittelten die Autoren ein HR von 1,54 (95 %CI 0,99–2,42) für das Rupturrisiko weiblicher Aneurysmaträgerinnen. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass ein höheres Rupturrisiko ein Grund für die höhere Inzidenz der aSAB in der weiblichen Bevölkerung ist. Ein Erklärungsansatz wären hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern [84]. So ermittelten Vlcek et al. [6] eine deutlich erhöhte altersabhängige Prävalenz von UIA bei Frauen über 50 Lebensjahre. Sie führten mögliche Effekte des Östrogens als Ursache an. Überdies wurde ein erhöhtes Risiko der Aneurysmaruptur für die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva beschrieben [85]. In der durchgeführten Überlebenszeitanalyse zeigte sich auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbidität, eine höhere Krankenhausmortalität für Clipping in der Behandlung von UIA, im Vergleich zum Coiling als Therapie. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der relativen Krankenhausmortalität wieder (Tabelle 4). Zu vergleichbaren Resultaten in der Krankenhausmortalität kommt eine Auswertung administrativer Krankenhausdaten der USA der Jahre 2000 bis 2006 [86]. Eine weitere Analyse amerikanischer Krankenhausentlassungsdaten ermittelte für die Periode von 1998 bis 2007 eine erhöhte Krankenhausmortalität für Patienten, die zur UIA Therapie ein mikrochirurgisches Clip-

ping erhielten [49].

Für die Behandlung der aSAB zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse eine erhöhte Krankenhausmortalität für Hospitalisationen die ein Coiling erhielten, im Vergleich zu denjenigen die ein Clipping erhielten. Zu entsprechenden Beobachtungen kamen Qureshi et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie [87] für den Zeitraum von 2000 bis 2006. Sie erklärten diese Beobachtung durch die Annahme, dass vornehmlich stark komorbide Patienten für endovaskuläre Prozeduren ausgewählt wurden. Eine weitere retrospektive Analyse US amerikanischer Krankenhausdaten ermittelte ebenfalls eine erhöhte Krankenhausmortalität für Coiling als Primärtherapie einer aSAB [49]. Dies werten die Autoren ebenfalls als bedingt durch höheres Alter und Komorbidität in der Coiling Gruppe. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse von Li et al. [88] zeigten die Autoren, dass randomisierte kontrollierte Studien im Gegensatz zu reinen Beobachtungsstudien, eher ein besseres Ergebnis bezüglich des Überlebens oder der Abhängigkeit von Pflege nach einem Jahr berichten. Die Autoren führten an, dass Ergebnisse retro- und prospektiver Beobachtungsstudien möglicherweise ein besseres Bild des klinischen Gebrauchs der Therapiemodalitäten wiedergeben.

Die relativen Häufigkeiten der Implantation von Liquorshuntsystemen in der Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen unterschieden sich je nach Therapiemodalität. So war die Implantation temporärer und permanenter Shuntsysteme am häufigsten in der Gruppe des Clippings erfolgt. Keine Unterschiede in der Häufigkeit der Implantation von Liquorshuntsystemen fanden Hoh et al. [89] in einer Untersuchung von NIS Daten der Jahre 2002 bis 2007. In dieser Arbeit wurden jedoch temporäre Liquordrainagen nicht erfasst.

Im Gegensatz hierzu waren die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen Coiling und Clipping der aSAB, bezüglich der relativen Häufigkeit der Implantation von Liquorshuntsystemen, gering. Sehr ähnliche Häufigkeiten der Implantation von Liquorshuntsystemen beobachteten de Olivera et al. [90] in einer prospektiven Kohortenstudie. Sie fanden eine relative Häufigkeit der Shuntimplantation von 17,5 % für Clipping und 19,7 % für Coiling. In der Therapie von UIA zeigte sich eine drastisch kürzere Verweildauer bei Hospitalisationen, die mittels Coiling therapiert wurden. Entsprechend war die beobachtete Ver-

weildauer in der linearen Regressionsanalyse nach Adjustierung, um 7,0 Tage kürzer, im Vergleich zum Clipping. Eine um die Hälfte kürzere Verweildauer für Coiling in der Therapie der UIA wurde bereits beschrieben [79, 91].

Die beobachtete Verweildauer war um 3 Tage kürzer, wenn Coiling als Therapie der aSAB verwendet wurde. Vergleichbare Zeiten ermittelten Hoh et al. [91] für den Zeitraum von 2002 bis 2006. Die Verweildauer betrug hier 19,7 Tage für Clipping und 17,9 Tage für Coiling.

4.1 Limitationen

Folgende Limitationen dieser Arbeit sind zu beachten. Erstens könnten die beobachteten Unterschiede in der Krankenhausmortalität und Verweildauer durch Confounding erklärbar sein, für das nicht adjustiert werden konnte. So fehlen relevante Daten, die im klinischen Entscheidungsfindungsprozess genutzt wurden, jedoch in der DRG-Statistik nicht mehr abgebildet sind. Hier wären unter anderem zu nennen, Prognosefaktoren für die aSAB, wie zum Beispiel die Hunt und Hess Skala [30] oder der Fisher Score [32]. Weiter sind für die Therapie der UIA keine Aneurysmalokalisationen kodiert.

Zweitens wurde die Komorbidität anhand eines modifizierten Charlson-Komorbiditätsindex erfasst. Hierbei werden Sekundär Diagnosen der DRG-Statistik erfasst. Es bleibt jedoch unklar, ob alle relevanten Komorbiditäten erfasst werden. Es ist anzunehmen, dass einige Komorbiditäten nicht kodiert werden. Ferner gibt es keine Möglichkeit, die Zeitlichkeit der Komorbiditäten zu erfassen. So ist es nicht möglich Komorbiditäten und akute Komplikationen, die zum Beispiel periprozedural entstanden sind, zu unterscheiden.

5 Zusammenfassung

In dieser bundesweiten Auswertung von DRG-Daten der Krankenhäuser Deutschlands, konnte ein Anstieg der ASR aller Therapiemodalitäten zur Therapie unrupturierter intrakranieller Aneurysmen im Zeitraum von 2005 bis 2009 beobachtet werden. Dies traf ebenfalls auf die ASR aller Therapiemodalitäten in der Behandlung von aneurysmalen Subarachnoidalblutungen zu.

Der prozentual stärkste Anstieg war für das neurochirurgische Clipping in der Therapie unrupturierter intrakranieller Aneurysmen zu ermitteln, wobei die Raten des Clippings, die des endovaskulären Coilings nie überstiegen. In der Therapie von aneurysmalen Subarachnoidalblutungen konnte ein starker Anstieg der ASR des Coilings beobachtet werden, die 2007 die Raten des Clippings überstiegen.

Es zeigten sich deutlich regionale Unterschiede in den ASR. So waren die ASR in der Therapie unrupturierter intrakranieller Aneurysmen in Ostdeutschland für Coiling und Clipping niedriger, im Vergleich zu Westdeutschland. Die ASR aller Therapiemodalitäten in der Behandlung aneurysmaler Subarachnoidalblutungen waren ebenfalls in Ostdeutschland niedriger als in Westdeutschland.

Zwischen den 16 Bundesländern zeigten sich klare Unterschiede bezüglich der ASR. So waren die höchsten ASR in der Therapie unrupturierter intrakranieller Aneurysmen und aneurysmaler Subarachnoidalblutungen im Saarland zu beobachten. Die niedrigsten Raten konnten für Sachsen und Mecklenburg-Vorpommern verzeichnet werden.

Die altersstandardisierte Gesamthospitalisationsrate stieg im Beobachtungszeitraum für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen und aneurysmale Subarachnoidalblutungen kontinuierlich an.

Für die altersspezifischen Raten der einzelnen Therapiemodalitäten zeichnete sich jeweils ein Abfall der Raten zu höheren Altersgruppen ab. Dies steht im Widerspruch zur Annahme, dass die Inzidenz der aneurysmalen Subarachnoidalblutung mit zunehmenden Alter ansteigt.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbidität war die Krankenhausmortalität niedriger in der Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen, wenn ein Coiling als Therapie durchgeführt wurde, verglichen mit Clipping. Im Gegensatz hierzu war

die adjustierte Krankenhausmortalität für aneurysmale Subarachnoidalblutungen bei der Benutzung des Coilings erhöht.

In der relativen Häufigkeit der Verwendung von temporären externen Ventrikeldrainagen und permanenten Liquorshunts ließen sich höhere Implantationsraten für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen, die mit Clipping therapiert wurden, ermitteln. Dieser Unterschied konnte nicht für Hospitalisationen mit aneurysmaler Subarachnoidalblutung beobachtet werden.

Weiter konnte eine um 7 Tage kürzere Verweildauer beobachtet werden, wenn Coiling als Therapie von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen verwendet wurde, im Vergleich zum Clipping. Dies traf ebenfalls für die Therapie aneurysmaler Subarachnoidalblutungen mit Coiling zu. Hier war die beobachtete Verweildauer um 3,3 Tage kürzer, verglichen mit Clipping.

6 Literaturverzeichnis

- [1] D. Krex, H. K. Schackert, and G. Schackert (2001) Genesis of cerebral aneurysms—an update. *Acta Neurochir (Wien)*. 143:429–48.
- [2] T. Krings, D. M. Mandell, T.-R. Kiehl, S. Geibprasert, M. Tymianski, H. Alvarez, K. G. terBrugge, and F.-J. Hans (2011) Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nature Reviews Neurology*. 7:547–559.
- [3] J. L. Brisman, J. K. Song, and D. W. Newell (2006) Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 355:928–939.
- [4] J. Frösen, R. Tulamo, A. Paetau, E. Laaksamo, M. Korja, A. Laakso, M. Niemelä, and J. Hernesniemi (2012) Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*.
- [5] G. J. Rinkel, M. Djibuti, A. Algra, and J. van Gijn (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 29:251–256.
- [6] M. H. Vlak, A. Algra, R. Brandenburg, and G. J. Rinkel (2011) Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 10:626–636.
- [7] T. Inagawa (2010) Risk factors for the formation and rupture of intracranial saccular aneurysms in Shimane, Japan. *World Neurosurgery*. 73:155–164.
- [8] S. Juvela, K. Poussa, H. Lehto und M. Porras (2013) Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Long-term Follow-up Study. *Stroke*. 44:2414–2421.
- [9] F. H. Linn, G. J. Rinkel, A. Algra, and J. van Gijn (1996) Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 27:625–629.
- [10] K. N. North, D. A. Whiteman, M. G. Pepin, and P. H. Byers (1995) Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol*. 38:960–964.

- [11] A. Ronkainen, J. Hernesniemi, M. Ryyänen, M. Puranen, and H. Kuivaniemi (1994) A ten percent prevalence of asymptomatic familial intracranial aneurysms: preliminary report on 110 magnetic resonance angiography studies in members of 21 Finnish familial intracranial aneurysm families. *Neurosurgery*. 35:208–213.
- [12] K. Yasuno, M. Bakircioglu, S.-K. Low, K. Bilguvar, E. Gaal, Y. M. Ruigrok, M. Niemela, A. Hata, P. Bijlenga, H. Kasuya, and et al. (2011) Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *PNAS*. 108:19707–19712.
- [13] S.-K. Low, A. Takahashi, P.-C. Cha, H. Zembutsu, N. Kamatani, M. Kubo, and Y. Nakamura (2012) Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*. 21:2102–2110.
- [14] H. Meng, Z. Wang, Y. Hoi, L. Gao, E. Metaxa, D. D. Swartz, and J. Kolega (2007) Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*. 38:1924–1931.
- [15] K. Poeck und W. Hacke: Neurologie. 12. Aufl., Springer-Verlag, Heidelberg, 2006, S. 251.
- [16] W. I. Schievink (1997) Intracranial Aneurysms. *N Engl J Med*. 336:28–40.
- [17] I. Loumiotis, A. Wagenbach, R. D. Brown Jr, and G. Lanzino (2011) Small (< 10-mm) incidentally found intracranial aneurysms, Part 1: reasons for detection, demographics, location, and risk factors in 212 consecutive patients. *Neurosurg Focus*. 31:E3.
- [18] M. J. H. Wermer, I. C. van der Schaaf, A. Algra, and G. J. E. Rinkel (2007) Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 38:1404–1410.
- [19] A. Morita, T. Kirino, K. Hashi, N. Aoki, S. Fukuhara, N. Hashimoto, T. Nakayama, M. Sakai, A. Teramoto, S. Tominari, et al. (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *The New England Journal of Medicine*. 366:2474.

- [20] D. O. Wiebers, J. P. Whisnant, S. J. Huston, I. Meissner, J. R. Brown, D. G. Piepgras, G. S. Forbes, K. Thielen, D. Nichols, W. M. O'Fallon, J. Peacock, L. Jaeger, N. F. Kassell, G. L. Kongable-Beckman, J. C. Torner, and I. Investigators (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 362:103–110.
- [21] P. Bijlenga, C. Ebeling, M. Jaegersberg, P. Summers, A. Rogers, A. Waterworth, J. Lavindrasana, J. Macho, V. M. Pereira, P. Bukovics, E. Vivas, M. C. J. M. Sturkenboom, J. Wright, C. M. Friedrich, A. Frangi, J. Byrne, K. Schaller, D. Rufenacht, and Investigators (2013) Risk of rupture of small anterior communicating artery aneurysms is similar to posterior circulation aneurysms. *Stroke*. 44:3018–3026.
- [22] N. K. de Rooij, F. H. H. Linn, J. A. van der Plas, A. Algra, and G. J. E. Rinkel (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78:1365–1372.
- [23] C. Sarti, J. Tuomilehto, V. Salomaa, J. Sivenius, E. Kaarsalo, E. V. Narva, K. Salmi, and J. Torppa (1991) Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke*. 22:848–853.
- [24] T. Inagawa (2001) Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980–1989 and 1990–1998. *Stroke*. 32:1499–1507.
- [25] M. Ziemba-Davis, B. N. Bohnstedt, T. D. Payner, T. J. Leipzig, E. Palmer, and A. A. Cohen-Gadol (2013) Incidence, Epidemiology, and Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in 12 Midwest Communities. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- [26] D. J. Nieuwkamp, L. E. Setz, A. Algra, F. H. Linn, N. K. de Rooij, and G. J. Rinkel (2009) Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 8:635–642.
- [27] A. J. Molyneux, R. S. Kerr, J. Birks, N. Ramzi, J. Yarnold, M. Sneade, and J. Rischmiller (2009) Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm

- in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology*. 8:427–433.
- [28] H. Koffijberg, E. Buskens, F. Granath, J. Adami, A. Ekbom, G. J. E. Rinkel, and P. Blomqvist (2008) Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79:294–299.
- [29] J. Huang and J. M. van Gelder (2002) The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 51:1101–1107.
- [30] W. E. Hunt and R. M. Hess (1968) Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg*. 28:14–20.
- [31] G. Teasdale, C. Drake, W. Hunt, N. Kassell, K. Sano, B. Pertuiset, and J. De Villiers (1988) A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51:1457.
- [32] C. Fisher, J. Kistler, and J. Davis (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 6:1–9.
- [33] P. Lindvall, M. Runnerstam, R. Birgander, and L.-O. D. Koskinen (2009) The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 23:188–192.
- [34] A. J. Rosengart, K. E. Schultheiss, J. Tolentino und R. L. Macdonald (2007) Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 38:2315–2321.
- [35] A. J. P. Goddard, G. Tan, and J. Becker (2005) Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol*. 60:1221–1236.
- [36] A. Naidech, N. Janjua, and K. Kreiter (2005) Predictors and impact of aneurysm re-bleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 62:410–416.

- [37] A. Molyneux, R. Kerr, I. Stratton, P. Sandercock, M. Clarke, J. Shrimpton, R. Holman, and I. Group (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 360:1267–1274.
- [38] E. H. Brilstra, A. Algra, G. J. Rinkel, C. A. Tulleken, and J. van Gijn (2002) Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 97:1036–1041.
- [39] J. v. Gijn, A. Hijdra, E. F. M. Wijdicks, M. Vermeulen, and H. v. Crevel (1985) Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 63:355–362.
- [40] J. van Gijn, R. S. Kerr, and G. J. Rinkel (2007) Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 369:306–318.
- [41] C. J. O’Kelly, A. V. Kulkarni, P. C. Austin, D. Urbach, and M. C. Wallace (2009) Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *Journal of Neurosurgery*. 111:1029–1035.
- [42] W. E. Dandy (1938) Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg*. 107:654.
- [43] H. A. Krayenbühl, M. G. Yaşargil, E. S. Flamm, and J. M. Tew (1972) Microsurgical treatment of intracranial saccular aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 37:678–686.
- [44] D. F. Louw, W. T. Asfora und G. R. Sutherland (2001) A brief history of aneurysm clips. *Neurosurg Focus*. 11:E4.
- [45] G. Guglielmi, F. Viñuela, G. Duckwiler, J. Dion, P. Lylyk, A. Berenstein, C. Strother, V. Graves, V. Halbach, D. Nichols, N. Hopkins, R. Ferguson, and I. Sepetka (1992) Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg*. 77:515–524.
- [46] M. Forsting, I. Wanke, and C. Cognard: Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms: From Diagnostic Work-Up to Endovascular Therapy (Medical Radiology / Diagnostic Imaging). 2nd Revised Edition, Springer, 2008, pp. 215–218.

- [47] E. G. Figueiredo (2010) The ISAT. Again... *World Neurosurg.* 73:601–603.
- [48] P. V. Raja, J. Huang, A. V. Germanwala, P. Gailloud, K. P. J. Murphy, and R. J. Tamargo (2008) Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 62:1187–202, discussion1202–3.
- [49] N. Lin, K. S. Cahill, K. U. Frerichs, R. M. Friedlander, and E. B. Claus (2012) Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: a paradigm shift. *J Neurointerv Surg.* 4:182–189.
- [50] K. K. Gnanalingham, V. Apostolopoulos, S. Barazi, and K. O'Neill (2006) The impact of the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT) on the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a neurosurgical unit in the UK. *Clinical neurology and neurosurgery.* 108:117–123.
- [51] G. A. Smith, P. Dagostino, M. G. Maltenfort, A. S. Dumont, and J. K. Ratliff (2011) Geographic variation and regional trends in adoption of endovascular techniques for cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 114:1768–1777.
- [52] M. D. I. Vergouwen, J. Fang, L. K. Casaubon, M. Stamplecoski, A. Robertson, M. K. Kapral, and F. L. Silver (2011) Higher incidence of in-hospital complications in patients with clipped versus coiled ruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 42:3093–3098.
- [53] T. Tykocki, K. Kostyra, M. Czyż, and B. Kostkiewicz (2014) Four-year trends in the treatment of cerebral aneurysms in Poland in 2009-2012. *Acta Neurochir (Wien).* 1–8.
- [54] T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg, C. Jung, M. Forsting, G. Rinkel, and E. S. Organization (2013) European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 35:93–112.
- [55] B. Rochell und N. Roeder (2003) DRG–das neue Krankenhausvergütungssystem für Deutschland. *Der Urologe.* 42:471–484.
- [56] Deutsche Kodierrichtlinien. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007.

- [57] *SAS/STAT software, Version 9.2 of the SAS System for Windows. Copyright © 2002-2008 SAS Institute Inc. SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. 2002-2008.*
- [58] ICD-10-GM 2005 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision – German Modification. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2005.
- [59] ICD-10-GM 2006 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision – German Modification. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2006.
- [60] ICD-10-GM 2007 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision – German Modification. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007.
- [61] ICD-10-GM 2008 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision – German Modification. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2008.
- [62] ICD-10-GM 2009 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision – German Modification. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2009.
- [63] *Kodierungsprotokolle: Clipping bzw. Coiling von Hirnarterienaneurysmen und Ergebnisse der Kodierung im DRG-Datensatz.* R. Jagdmann, Universitätsklinikum Halle(Saale) Geschäftsbereich III Finanzen Abt. 3 Op. Controlling.
- [64] M. Schilling, R. Kiefer, O. Busse, A. Ferbert, M. Grond und E. Ringelstein: Kodierleitfaden Schlaganfall der DSG und DGN 2005. Schüling Verlag, Münster, 2005, S.11–14.
- [65] M. Schilling, R. Kiefer, O. Busse, A. Ferbert, M. Grond und E. Ringelstein: Kodierleitfaden Schlaganfall der DSG und DGN 2006. Schüling Verlag, Münster, 2006, S.11–14.

- [66] M. Schilling, R. Kiefer, O. Busse, A. Ferbert, M. Grond und E. Ringelstein: Kodierleitfaden Schlaganfall der DSG und DGN 2008. Schöling Verlag, Münster, 2008, S.11–14.
- [67] S. Freytag, K. Kessler, C. Kugler, P. Leonhardt, H. Reese und V. Ziegler: Kodierleitfaden Schlaganfall 2007. Schöling Verlag, Münster, 2007.
- [68] M. Schilling, R. Kiefer, O. Busse, A. Ferbert, M. Grond und E. Ringelstein: Kodierleitfaden Schlaganfall der DSG und DGN 2009. Schöling Verlag, Münster, 2009, S.11–14.
- [69] H. Quan, V. Sundararajan, P. Halfon, A. Fong, B. Burnand, J.-C. Luthi, L. D. Saunders, C. A. Beck, T. E. Feasby, and W. A. Ghali (2005) Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 43:1130–1139.
- [70] O. M. Jensen, D. M. Parkin, R. MacLennan, C. S. Muir, and R. Skeet: Cancer Registration: Principles and Methods (IARC Scientific Publications). Oxford University Press, USA, 1991.
- [71] K. J. Rothman, S. Greenland, and T. L. Lash: Modern Epidemiology. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp. 182–209.
- [72] D. Schoenfeld (1982) Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 69:239–241.
- [73] J. Esteve, E. Benhamou, L. Raymond, et al. (1994) Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. *IARC Sci Publ*. 128:1–302.
- [74] A. J. Sutton, K. R. Abrams, D. R. Jones, D. R. Jones, T. A. Sheldon, and F. Song: Methods for meta-analysis in medical research. J. Wiley, 2000, pp. 58–59.
- [75] S. Knüppel and A. Stang (2010) DAG program: identifying minimal sufficient adjustment sets. *Epidemiology*. 21:159.
- [76] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2013.

- [77] R. Risselada, L. M. de Vries, D. W. J. Dippel, F. van Kooten, A. van der Lugt, W. J. Niessen, A. Firouzian, B. H. C. Stricker, and M. C. J. M. Sturkenboom (2011) Incidence, treatment, and case-fatality of non-traumatic subarachnoid haemorrhage in the Netherlands. *Clin Neurol Neurosurg.* 113:483–487.
- [78] C. D. Wolfe, M. Giroud, P. Kolominsky-Rabas, R. Dundas, M. Lemesle, P. Heuschmann, A. Rudd, et al. (2000) Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke.* 31:2074–2079.
- [79] J. J. A. Cowan, J. Ziewacz, J. B. Dimick, J. G. R. Upchurch, and B. G. Thompson (2007) Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* 107:530–535.
- [80] W. Chen, Y. Yang, W. Xing, J. Qiu, and Y. Peng (2008) Sixteen-row multislice computed tomography angiography in the diagnosis and characterization of intracranial aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *J Neurosurg.* 108:1184–1191.
- [81] U. Nimptsch and T. Mansky (2012) Trends in acute inpatient stroke care in Germany—an observational study using administrative hospital data from 2005–2010. *Dtsch Arztebl Int.* 109:885–892.
- [82] T. Ingall, K. Asplund, M. Mähönen, R. Bonita, et al. (2000) A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke.* 31:1054–1061.
- [83] T. Østbye, A. R. Levy, and N. E. Mayo (1997) Hospitalization and Case-Fatality Rates for Subarachnoid Hemorrhage in Canada From 1982 Through 1991 The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke.* 28:793–798.
- [84] C. N. Mhurchu, C. Anderson, K. Jamrozik, G. Hankey, and D. Dunbabin (2001) Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study. *Stroke.* 32:606–612.
- [85] A. M. Algra, C. J. Klijn, F. M. Helmerhorst, A. Algra, and G. J. Rinkel (2012) Female risk factors for subarachnoid hemorrhage A systematic review. *Neurology.* 79:1230–1236.

- [86] A. Alsheklee, S. Mehta, R. C. Edgell, N. Vora, E. Feen, A. Mohammadi, S. P. Kale, and S. Cruz-Flores (2010) Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 41:1471–1476.
- [87] A. I. Qureshi, G. Vazquez, N. Tariq, M. F. K. Suri, K. Lakshminarayan, and G. Lanzino (2011) Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States: clinical article. *J Neurosurg*. 114:834–841.
- [88] H. Li, R. Pan, H. Wang, X. Rong, Z. Yin, D. P. Milgrom, X. Shi, Y. Tang, and Y. Peng (2013) Clipping Versus Coiling for Ruptured Intracranial Aneurysms A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 44:29–37.
- [89] B. L. Hoh, D. T. Kleinhenz, Y.-Y. Chi, J. Mocco, and F. G. Barker II (2011) Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002 to 2007. *World Neurosurgery*. 76:548–554.
- [90] J. G. de Oliveira, J. Beck, M. Setzer, R. Gerlach, H. Vatter, V. Seifert, and A. Raabe (2007) Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 61:924–934.
- [91] B. L. Hoh, Y.-Y. Chi, M. F. Lawson, J. Mocco, and F. G. Barker (2010) Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke*. 41:337–342.

7 Thesen

1. Erstmals wurden mit Hilfe der DRG-Statistik von 2005 bis 2009, bundesweite altersstandardisierte Raten zur Behandlung von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen (UIA) und aneurysmalen Subarachnoidalblutungen (aSAB) ermittelt.
2. Die altersstandardisierten Gesamthospitalisationsraten betragen für UIA 9,37 (SE 0,05) und für aSAB 3,98 (SE 0,03) (pro 100 000 Personenjahre).
3. Es konnte ein Anstieg aller altersstandardisierten Raten in der Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen und aneurysmaler Subarachnoidalblutungen über den Beobachtungszeitraum gezeigt werden (33 % (95 %CI 28–37 %) für UIA und 24 % (95 %CI 18–31 %) für aSAB).
4. Die höchste altersstandardisierte Rate in der Behandlung von UIA zeigte sich für Coiling (1,46 (SE 0,02) pro 100 000 Personenjahre), wobei der stärkste Anstieg mit 55 % (95 %CI 40–70 %) für das neurochirurgische Clipping erhoben werden konnte.
5. In der Therapie der aSAB überstiegen die altersstandardisierten Raten des Coilings ab 2007 die des Clippings. Der Anstieg betrug von 2005 bis 2009 69 % (95 %CI 54–84 %) für die Raten des Coilings.
6. Ein Großteil der Behandelten war weiblich (UIA: 65,8 % (n=10 853), aSAB: 65,6 % (n=25 816)). Dies spiegelt sich am deutlichsten in den Quotienten der altersstandardisierten Raten für Coiling wieder (2,44 (95 %CI 1,96–3,05) für UIA, 1,93 (95 %CI 1,51–2,46) für aSAB).
7. Es zeigten sich regionale Unterschiede in den altersstandardisierten Raten beider Krankheitsentitäten. Am stärksten waren die Unterschiede zwischen den Bundesländern Saarland und Sachsen ausgeprägt.
8. Die altersspezifischen Raten aller Therapiemodalitäten zeigten für UIA und aSAB einen deutlichen Rückgang der Raten in den höheren Altersgruppen.

9. In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbidität eine verminderte Mortalität für Coiling in der Therapie unrupturierter intrakranieller Aneurysmen (HR=0,92 (95 %CI 0,66–1,28)), für aSAB stellte sich der Sachverhalt umgekehrt dar (HR=1,12 (95 %CI 1,01–1,23)).
10. Die Implantationshäufigkeit externer temporärer Liquordrainagen und permanenter Liquorshunts war in der Behandlung der UIA mit Clipping höher im Vergleich zum Coiling. Es gab hingegen in der Therapie der aSAB nur geringe Unterschiede in den Implantationshäufigkeiten von Liquorableitungen.
11. Die Beobachtete Verweildauer war für UIA um 7,0 (95 %CI 6,6–7,4) Tage und für aSAB um 3,3 (95 %CI 2,6–4,0) Tage kürzer, im Falle eines Coilings als Primärtherapie.

8 Anhang

Tabelle 8: Diagnosekodes modifizierter Charlson-Komorbiditätsindex

Komorbidität	ICD-10-Kode
Myokardinfarkt (chronisch)	I25.2
Herzinsuffizienz	I11.0, I11.3, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I43.2, I43.8, I43.9, I43, I50.0, I50.1, I50.9, I50
Erkrankungen der peripheren Gefäße	I70.0-I70.2, I70.8-I71.9, I70, I71, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, Z95.8, I95.9
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	G45.0-G45.4, G45.8, G45.9-G46.8, I67.1-I67.9, I68.1, I68.2, I68.8, I69.0-I69.4, I69.8, I69.9, F00.0-F00.2, F00.9, F03, G30.0, G30.1, G30.8, G30.9, G31.1
Lungenerkrankungen	I27.8, I27.9, J40, J41.0, J41.1, J41.8, J42, J43.0-J43.2, J43.8, J43.9, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J45, J46, J47, J60, J61, J62.0, J62.8, J62, J63.0-J63.5, J63.8, J63, J64, J65, J66.0, J66.1, J66.2, J66.8, J66, J67.0-J67.9, J67, J68.4, J70.1, J70.3
Rheumatische Erkrankungen	M05.0-M05.3, M05.8, M05.9, M05, M06.0-M06.4, M06.8, M06.9, M06, M31.5, M32.0, M32.1, M32.8, M32.9, M32, M33.0, M33.1, M33.9, M33, M34.0, M34.1, M34.8, M34.9, M34, M35.1, M35.3, M36.0
Peptisches Ulkus	K25, M26, M27, M28
Diabetes ohne Komplikationen	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.1, E11.6, E11.8, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.1, E14.6, E14.8
Diabetes mit Komplikationen	E10.3-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7
Hemi- oder Paraplegie	G11.4, G80.1, G80.2, G81, G81.0, G81.1, G81.9, G82, G82.0, G82.1-G82.5, G83.0-G83.4, G83.9
Nierenerkrankungen	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.3-N05.7, N18.0, N18.8, N18.9, N18, N19, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2
Metastasierende Erkrankungen	C77.1-C77.5, C77.8, C77.9, C77, C78.0-C78.8, C78, C79.0-C79.8, C79, C80
Neoplasien (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)	C00-C09, C10-C19, C20-C29, C30-C39, C40-C43, C45-C49, C50-C59, C60-C69, C70-C76, C81-C89, C90-C97
Milde Lebererkrankungen	B18.0-B18.2, B18.8, B18.9, B18, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.0-K73.2, K73.8, K73.9, K73, K74.0-K74.6, K74, K76.0, K76.2, K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
Moderate- oder schwere Lebererkrankungen	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K76.5, K76.6, K76.7
AIDS-HIV	B20.0-B20.9, B20, B21.0-B21.3, B21.7-B21.9, B21, B22.0-B22.2, B22.7, B22, B23.0-B23.2, B23.8, B23, B24

Tabelle 9: Gewichte für die Altersstandardisierung (Mittlere Jahresbevölkerung der BRD von 2007)

Altersgruppe (in Jahren)	Gewicht
0-4	4238,18
5-9	4681,81
10-14	4890,67
15-19	5716,39
20-24	5897,77
25-29	6014,52
30-34	5770,28
35-39	7559,20
40-44	8745,01
45-49	8046,76
50-54	6985,87
55-59	6307,85
60-64	5199,50
65-69	6553,83
70-74	4978,13
75-79	3714,88
80-84	2648,28
85 +	2051,08

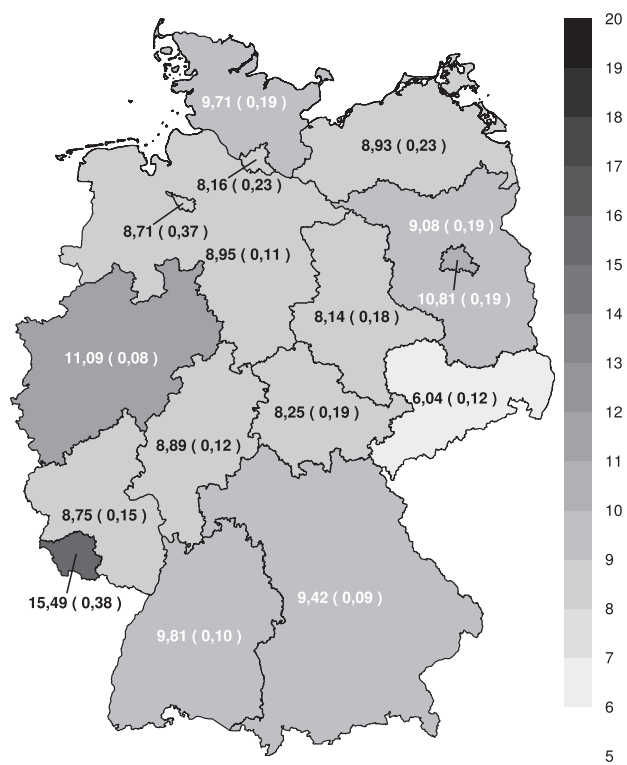


Abbildung 12: Altersstandardisierte Gesamt-Hospitalisations-Raten für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen in Deutschland 2005-2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

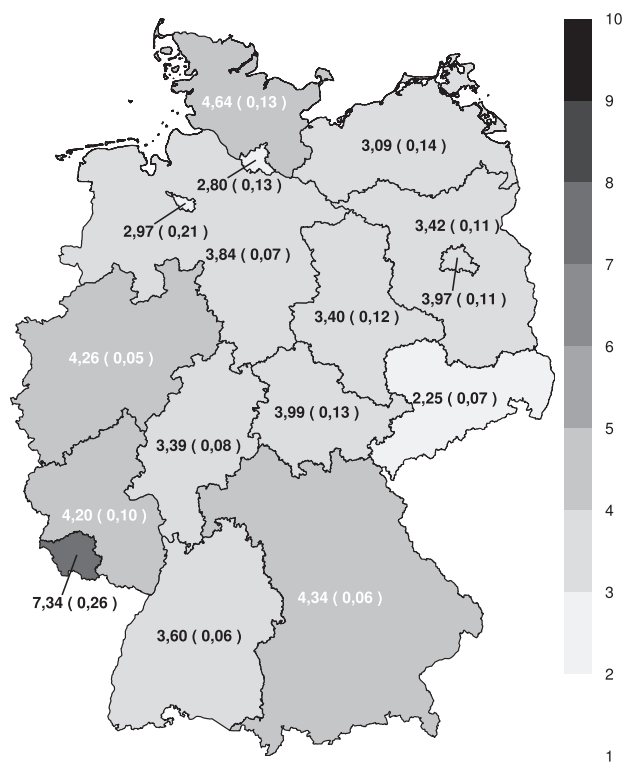


Abbildung 13: Altersstandardisierte Gesamt-Hospitalisations-Raten für aneurysmale Subarachnoidalblutungen in Deutschland 2005-2009 (pro 100 000 Personenjahre, SE)

Lebenslauf

Name	Victor Walendy
Geburtstag	15. September 1982
Geburtsort	Berlin

Beruflicher Werdegang

2014-	Assistenzarzt in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Deutsches Herzzentrum Berlin
-------	---

Akademische und schulische Ausbildung

2007-2013	Studium der Humanmedizin – Staatsexamen Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2004-2007	Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH Berlin
2002	Abitur – Oberstufenzentrum für Kommunikations-, Informations- und Medientechnik (OSZ KIM) Berlin

Zivildienst

2002-2003	Alexianer Krankenhaus Köln – Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
-----------	---

Publikationen

2014	Originalarbeit Walendy V, Strauss C, Rachinger J, Stang A. Treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Germany: a nationwide analysis of the
------	---

years 2005-2009. *Neuroepidemiology* 2014;42:90-97

(DOI: 10.1159/000355843)

- 2013 **Kongressvortrag** — 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie in Leipzig
"Therapeutische Versorgung von Patienten mit Hirnarterienaneurysmen in Krankenhäusern Deutschlands von 2005 bis 2009"
- 2011 **Kongressvortrag** — 1. Doktoranden-Kongress der Medizinischen Fakultät der MLU Halle-Wittenberg – Victor Walendy "Therapeutische Versorgung von Patienten mit rupturierten und nicht-rupturierten Hirnarterienaneurysmen in Krankenhäusern der BRD von 2005 bis 2009"

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Berlin, 22. Juni 2015

Victor Walendy

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Prof. Andreas Stang für seine großzügige Unterstützung bedanken. Er hat nicht nur mein Interesse für epidemiologische und methodische Fragestellungen entfacht, sondern half mir mit viel Geduld und besonderem Engagement bei fachlichen Problemen.

Ich bedanke mich ebenfalls sehr herzlich bei meiner Familie. Sie stand mir mit Rat und Tat zur Seite und trug so zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Weiter möchte ich mich bei Prof. Christian Strauss und Dr. Jens Rachinger bedanken, die mir Einblicke in die neurochirurgische Versorgung von Hirnarterienaneurysmen gewährten.

Ebenfalls danke ich Dr. Silvio Brandt aus der Klinik für Radiologie dafür, dass ich einer Coiling-Prozedur beiwohnen konnte und mir Fragen detailliert beantwortete wurden.

Zuletzt gilt mein Dank Michael Rößner vom Forschungsdatenzentrum des Statistischen Landesamt Sachsen-Anhalt, der bei der Beseitigung von technischen Problemen sehr hilfsbereit und entgegenkommend war.