

Aus der neurochirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Professor Dr. med. Nima Etminan

Weltweite Inzidenz von aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede, Entwicklungstendenzen und der Prävalenz des Bluthochdrucks und Rauchens – eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von

Han-Sol Chang

aus
Berlin

2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Nima Etminan

Widmung

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
PUBLIKATION	II
1 EINLEITUNG	1
1.1 Subarachnoidalblutung	1
1.1.1 Epidemiologie und Prognose	1
1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren	2
1.1.3 Klassifikation und Klinik	10
1.1.4 Diagnostik	11
1.1.5 Therapie	14
1.1.6 Komplikationen	15
1.2 Zeitliche Entwicklung der Inzidenz der Subarachnoidalblutung	16
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	17
2 MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Systematische Literaturrecherche	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2.1 Einschlusskriterien	20
2.2.2 Ausschlusskriterien	21
2.3 Datenextraktion	21
2.3.1 Variablen	21
2.3.2 Extraktion der Risikofaktoren	24
2.4 Statistische Analyse	25
2.4.1 Heterogenität	26
2.4.2 Analysen zu Studiengebieten	26
2.4.3 Analysen der Entwicklungstendenz	27

2.4.4	Alters- und geschlechtsspezifische Analysen	27
2.4.5	Analysen zu Risikofaktoren und Inzidenz der Subarachnoidalblutung.....	27
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	29
3.2	Analysen zu Studiengebieten und Entwicklungstendenz	38
3.3	Alters- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen zu Studiengebieten und Entwicklungstendenz.....	43
3.4	Analysen zu Blutdruck und Prävalenz des Rauchens nach Studiengebieten und Entwicklungstendenz.....	47
4	DISKUSSION	50
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
7	ANHANG	78
7.1	Tabellenverzeichnis.....	78
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	78
8	DANKSAGUNG	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
CI	<i>Confidence interval</i>
(c)CT	(craniale) Computertomographie
CT-A	Computertomographische Angiographie
DCI	<i>Delayed cerebral ischemia</i>
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GBD	<i>Global burden of diseases</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HR	Hazard Ratio
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IVH	Intraventrikuläres Hämatom
LP	Lumbalpunktion
MCA	A. cerebri media
MR-A	Magnetresonanztomographische Angiographie
(c)MRT	(craniale) Magnetresonanztomographie
NCD	<i>Non-communicable diseases</i>
OR	Odds Ratio
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
py	<i>person-years</i>
RR	Risk Ratio, Relatives Risiko
SAB	Subarachnoidalblutung
u.a.	unter anderem
UIA	Unrupturiertes intrakranielles Aneurysma
WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

PUBLIKATION

Teile der vorliegenden Arbeit wurden unter dem Titel „*Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. A Systematic Review and Meta-analysis*“ im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft veröffentlicht in JAMA Neurology, Epub 2019 Jan 19, doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006.

1 EINLEITUNG

1.1 Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) beschreibt eine Blutung in den Subarachnoidalraum, der sich zwischen Arachnoidea und Pia mater des Gehirns befindet, in dem die großen intracerebralen Arterien an der Hirnbasis und den Gehirnfurchen verlaufen. Dabei wird die SAB abhängig vom Entstehungsmechanismus in häufigere traumatische und seltenere spontane SAB unterteilt. In 85% der Fälle entstehen spontane SAB durch rupturierte intrakranielle Aneurysmen, d.h. durch Aussackungen intrakranieller Arterien. Weitere 10-15% der Blutungen entstehen aus arterio-venösen Malformationen oder präsentieren sich als (nicht aneurysmatische) perimesencephale SAB und in 5% der Fälle liegen sehr seltene Ursachen zugrunde oder es kann keine Ursache nachgewiesen werden.¹ Diese Arbeit beschreibt ausschließlich die aneurysmatische SAB.

1.1.1 Epidemiologie und Prognose

Intrakranielle Aneurysmen haben eine Prävalenz von 3% in der adulten Bevölkerung, wovon 0,3% pro Jahr rupturieren.^{2,3} Die weltweite Inzidenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurde bis dato mit 8-9/100.000 Personenjahre (person-years, py) beschrieben. Dabei konnten in vorangehenden Metaanalysen deutliche regionale Unterschiede nachgewiesen werden: In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 wurden höhere Inzidenzen in Japan (23/100.000 py) und Finnland (20/100.000 py) und niedrigere Inzidenzen in Süd- und Mittelamerika (4/100.000 py) beschrieben.^{4,5} Die Inzidenz weist in der Literatur eine alters- und geschlechtsabhängige Variabilität auf. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation liegt zwischen 50-60 Jahren, wobei der Mittelwert bei Frauen (63 Jahre) höher liegt als bei Männern (55 Jahre).⁶ Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Blutung hat sich innerhalb von 30 Jahren von 52 Jahre auf 62 Jahre erhöht.⁶ Frauen haben ein bis zu 1,6-fach erhöhtes Risiko für eine SAB im Vergleich zu Männern.^{1,4} Dies trifft verstärkt auf die Altersgruppen, welche über 50 Jahre liegen, zu.^{1,4} Die Mortalität beträgt 44% mit einer hohen regionalen Variabilität (Spannweite 8-67%) und hat in den letzten 30 Jahren weltweit um 0,6% pro Jahr abgenommen.⁶ Im Mittel versterben 10% der Patient*innen, bevor sie

ein Krankenhaus erreichen.⁶ Eine Metaanalyse über die Schlaganfallinzidenz, die über 37.000 Schlaganfälle aus 56 populationsbasierten Studien beinhaltet, konnte zeigen, dass die Mortalität in einkommensschwachen Ländern deutlich höher als in einkommensstarken Ländern ist.⁷

Obwohl die SAB mit 5% einen relativ kleinen Anteil aller Schlaganfälle ausmacht, birgt sie eine wesentliche Krankheitsbelastung und hat eine hohe sozioökonomische Auswirkung auf die Gesellschaft: Die Hälfte aller SAB Patient*innen ist jünger als 55 Jahre alt, etwa ein Drittel verstirbt innerhalb der ersten Wochen nach Manifestation und knapp ein Drittel leidet langfristig unter physiologischen oder neurokognitiven Defiziten.⁶⁻⁸ Selbst Patient*innen mit gutem klinischen Outcome sind häufig in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und klagen u.a. über Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen.⁹ Aus ökonomischer Sicht hat die SAB, trotz niedrigerer Inzidenz als der ischämische Schlaganfall, durch das junge Erkrankungsalter und dem damit verbundenen frühen Verlust von produktiven Lebensjahren einen ähnlichen Effekt auf den schlaganfallbezogenen Verlust potentieller Lebensjahre unter 65 Jahren.¹⁰ Jährlich verursacht die SAB in Deutschland Gesamtkosten von knapp 440 Millionen Euro.¹¹ Diese Aspekte verdeutlichen die Relevanz der Erforschung und des Verständnisses der Ursachen, der Präventionsmöglichkeiten und der Therapieoptionen der SAB nicht nur auf individueller, sondern auch auf gesellschaftlicher Ebene.

1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Ursache der aneurysmatischen SAB sind rupturierte intrakranielle Aneurysmen. Aneurysmen sind sakkuläre Ausstülpungen an sich aufteilenden intrakraniellen Arterien (**Abb. 1.1, Abb. 1.4**). Die physiologische Gefäßwand besteht aus drei Hauptschichten: *Tunica intima* mit der *Lamina elastica interna*, *Tunica media* mit den glatten Gefäßmuskelzellen und die äußere *Tunica adventitia*, die hauptsächlich aus Kollagen besteht. Pathophysiologisch führen ungünstige hämodynamische Belastungen an sich aufteilenden Arterien erst zur Ausdünnung und schließlich zum Einreißen der *Lamina elastica interna* sowie zum Abbau der *Tunica media*. In der Folge kommt es zu einer Aufweitung und Ausbuchtung der Gefäße im Sinne einer aneurysmatischen Erweiterung an dieser Schwachstelle (**Abb. 1.2**).¹ Intrakranielle Gefäße haben im Vergleich zu extrakraniellen Gefäßen eine spärlich ausgebildete *Tunica adventitia*, einen niedrigeren Anteil elastischer Fasern und sind statt von Bindegewebe von Liquor cerebrospinalis

umgeben. Diese Faktoren lassen eine höhere Suszeptibilität intrakranieller Gefäße zur Ausbildung von Aneurysmen vermuten.¹² Intrakranielle Aneurysmen sind erworbene Pathologien und kommen äußerst selten bei nicht adulten Personen vor.¹³

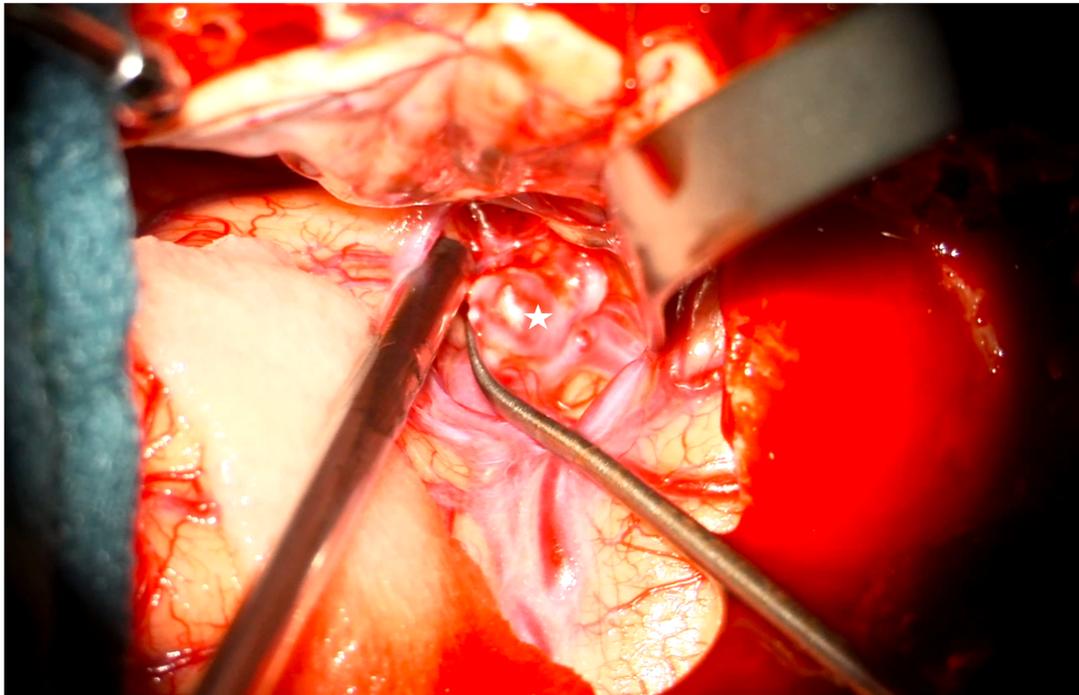


Abb. 1.1 Intraoperative Darstellung eines Aneurysmas (*) der A. cerebri media (MCA)

Nachgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Nima Etmian, Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Die Pathogenese intrakranieller Aneurysmen ist multifaktoriell, d.h. genetische und modifizierbare Risikofaktoren, wie z.B. Bluthochdruck und Rauchen, sowie weitere ungeklärte Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung.^{12, 13} Aneurysmen können sich über die Zeit unterschiedlich verhalten, dabei wird angenommen, dass sie stochastische Perioden von Wachstum und Stabilität durchlaufen. Diese Phasen werden durch ein (Un-)Gleichgewicht von Regeneration und Destruktion der Aneurysmawand bestimmt.¹² Aberrierende Blutflüsse induzieren eine Dysfunktion und Apoptose von Endothelzellen und Gefäßmuskelzellen, Thrombenbildung, Degradation der extrazellulären Matrix sowie inflammatorische Reaktionen (**Abb. 1.2**). Wenn destruktive und inflammatorische Prozesse in der Aneurysmawand überwiegen, führt dies zur Instabilität des Aneurysmas und resultiert in Wachstum oder Ruptur.¹²

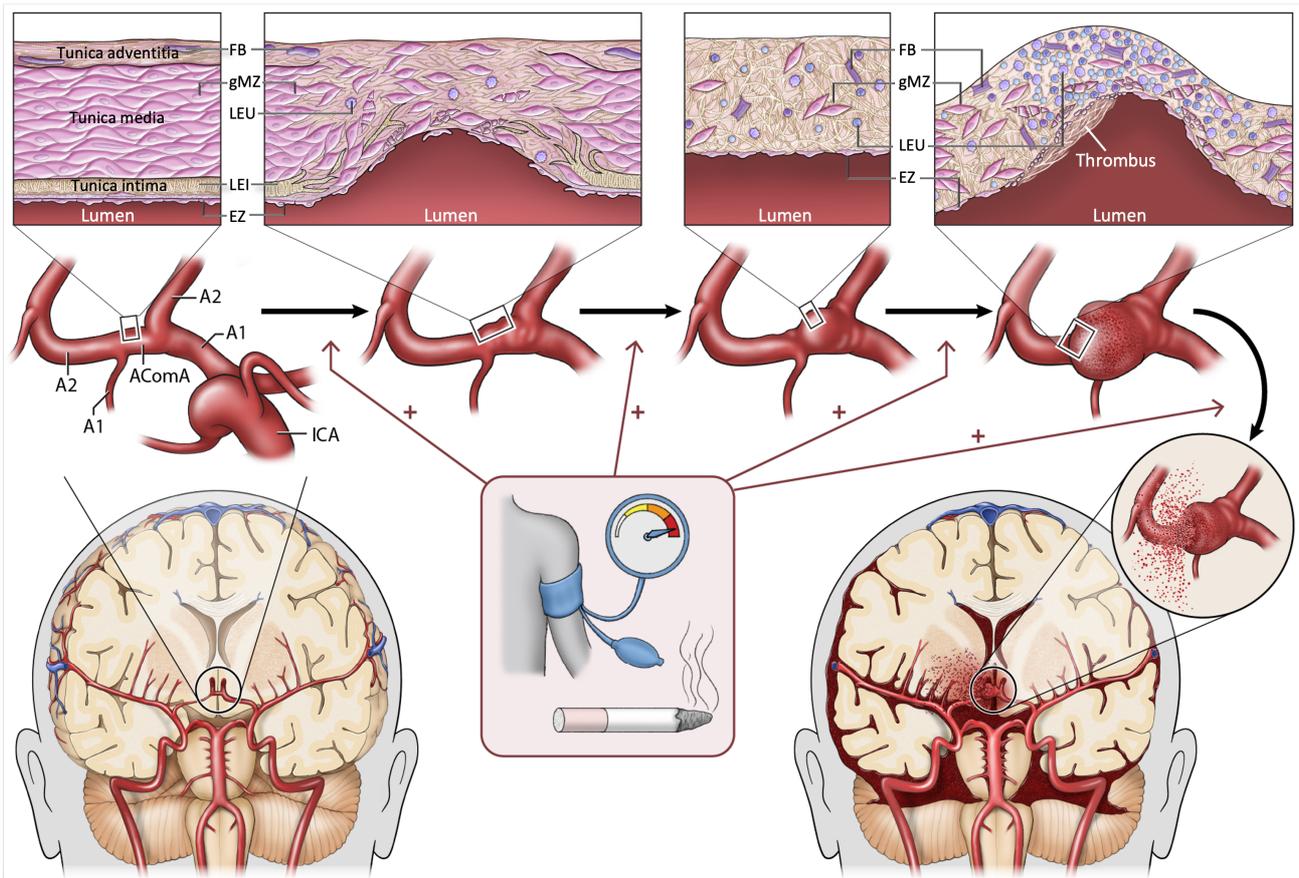


Abb. 1.2 Wandaufbau cerebraler Gefäße und Pathogenese intrakranieller Aneurysmen, exemplarisch an der A. communicans anterior und der Einfluss von Bluthochdruck und Rauchen auf Aneurysmawachstum und -ruptur.

AcomA=A. communicans anterior, *A1*=proximale Äste der A. cerebri media, *A2*=distale Äste der A. cerebri media, *ICA*=A. carotis interna, *FB*=Fibroblasten, *gMZ*=glatte Muskelzellen, *LEU*=Leukozyten, *LEI*=Lamina elastica interna, *EZ*=Endothelzellen

Modifiziert und nachgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Nima Etmnan, Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Es gibt Risikofaktoren, die eine Aneurysmaruptur und somit das Auftreten einer SAB begünstigen. Diese lassen sich in personenbezogene (modifizierbare und nicht modifizierbare) und aneurysmabezogene Risikofaktoren unterteilen.^{1, 12} Einige dieser Risikofaktoren wurden in einem Risikoscore (PHASES – Akronym für *Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from another aneurysm, Site of aneurysm*) zusammengefasst, anhand dessen das 5-Jahres Rupturrisiko eines Aneurysmas errechnet werden kann.¹⁴ Dieser Score wurde auf Basis einer Metaanalyse von sechs Kohortenstudien mit über 10.000 eingeschlossenen intrakraniellen Aneurysmen gebildet.¹⁴ Im Folgenden werden die wichtigsten Risikofaktoren erläutert.

Modifizierbare Risikofaktoren

Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein entscheidender und viel untersuchter Risikofaktor der SAB: In einer systematischen Übersichtsarbeit von Feigin et al.¹⁵ von 2005 mit 3.936 SAB Fällen aus 37 Studien konnte ein Relatives Risiko (RR) in Longitudinalstudien von 2,5 (95% CI: 2,0-3,1) bzw. eine Odds Ratio (OR) in Fall-Kontroll-Studien von 2,6 (95% CI: 2,0-3,1) festgestellt werden. Dabei lag das Risiko bei Frauen 30% höher als bei Männern.¹⁵ Auch die Arbeitsgruppe um Greving et al.¹⁴, die den PHASES Score entwickelt hat, konnte in multivariaten Regressionsanalysen eine Hazard Ratio (HR) von 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) berechnen. Pathophysiologisch führt die arterielle Hypertonie durch pulsatile Druckänderungen zu einer chronischen Beanspruchung der Gefäßwand sowie zu einer erhöhten Wandspannung des Gefäßes, die die Gefäßwand schwächt und Aneurysmen begünstigt.¹⁶ Weiterhin führt die arterielle Hypertonie zu Umbauprozessen mit erhöhtem Kollagenumsatz in der Gefäßwand und induziert Inflammationen der Aneurysmawand.¹⁷ Auch akute Druckerhöhungen mit einem plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Blutflusses gehen mit einem erhöhten Risiko für eine SAB einher.¹⁸ Allerdings sei die Definition von Bluthochdruck fast immer inadäquat und Bluthochdruck wird meist nicht quantifiziert, sondern dichotomisiert wiedergegeben.^{19, 20}

Rauchen

Rauchen ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor: Die Prävalenz von Raucher*innen in der SAB Population liegt mit 45-75% in Europa und Nordamerika deutlich über der Normalbevölkerung (20-35%).¹⁹ Für Raucher*innen konnten Feigin et al.¹⁵ in ihrer systematischen Übersichtsarbeit von 2005 ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Nichtraucher*innen und ehemaligen Raucher*innen identifizieren (RR 2,2, 95% CI: 1,3-3,6; OR 3,1, 95% CI: 2,7-3,5). Ehemalige Raucher*innen haben im Vergleich zu Nichtraucher*innen ein zweifach erhöhtes Risiko (RR 1,9, 95% CI: 1,5-2,3; OR 2,3, 95% CI: 2,2-2,4).¹⁵ Dabei steigt das Risiko mit zunehmender Dauer und Intensität des Rauchens an.²¹ Als Hauptursache für das erhöhte Risiko wird vermutet, dass Rauchen proinflammatorische Prozesse induziert, die zu Umbauprozessen in der Gefäßwand führen. Außerdem führen freie Radikale auf molekularer Ebene zu einem strukturellen Umbau mit erhöhtem Kollagenumsatz und begünstigen Atherosklerose.^{12, 22} Diese Faktoren tragen in einem komplexen Zusammenspiel zu einem Abbau der *Lamina elastica interna* und

einer endothelialen Dysfunktion bei, die die Aneurysmaentwicklung und Manifestation einer SAB beschleunigen.²² Eine standardisierte Analyse zu Rauchen wird jedoch durch unterschiedliche Definitionen, subjektive Angaben von Patient*innen und mangelnde Quantifikation des Rauchens erschwert.²²

Weitere Faktoren

Alkoholkonsum

Übermäßiger Alkoholkonsum (>150g/Woche), insbesondere der kurzfristige Konsum von hohen Mengen, konnte in der systematischen Übersichtsarbeit von Feigin et al.¹⁵ mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine SAB assoziiert werden (RR 2,1, 95% CI: 1,5-2,8; OR 1,5, 95% CI: 1,3-1,8).²³ Allerdings konnte bislang kein quantitativer Grenzwert für den Alkoholkonsum definiert werden.³

Drogenkonsum

Untersuchungen von Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen Kokainkonsum und SAB, es ist jedoch unklar, ob Stimulanzien wie Kokain unabhängige Risikofaktoren der SAB sind, oder ob Störvariablen wie kokaininduzierter Bluthochdruck oder das Rauchverhalten unter Drogenkonsumenten eine Rolle spielen.^{3, 24, 25} Außerdem beruhen die Daten zu Drogenkonsum auf eigenen Angaben der Studienteilnehmer, sodass ein Bias vorliegen kann.²⁵

Hormonelle Substitutionstherapie

Östradiol hat antiinflammatorische, antioxidative, vasodilatatorische und gefäßstabilisierende Wirkungen.²⁶ Dies unterstützt die Hypothese, dass der Anstieg der SAB Inzidenz bei postmenopausalen Frauen durch den Hormonmangel bedingt sein kann.^{26, 27} Eine Substitutionstherapie mit Östrogenen ergab in Fall-Kontroll-Studien eine signifikante Risikoreduktion um 40% für eine SAB.¹⁵

Körperliche Bewegung

Regelmäßige körperliche Bewegung birgt laut der systematischen Übersichtsarbeit von Feigin et al.¹⁵ ein variables Risiko: Eine Longitudinalstudie bei 8.000 Männern ergab eine Risikoreduktion (RR 0,5, 95% CI: 0,3-1,0), zwei Fall-Kontroll-Studien mit jeweils 149 und 432 Fällen zeigten eine Risikozunahme (OR 1,2, 95% CI: 1,0-1,6), allerdings sind beide Analysen grenzwertig signifikant.¹⁵ Aktivitäten, die mit einem plötzlichen Anstieg des Blutdrucks einhergehen (z.B. Kaffeekonsum, Leistungssport, Wutanfälle, Defäkation, Geschlechtsverkehr), bergen ein erhöhtes Risiko für eine Aneurysmaruptur.²⁸

Diabetes mellitus

Für Diabetes mellitus wird ein protektiver Effekt diskutiert, welcher durch ein höheres Risiko, vor Auftreten einer SAB an anderen diabetes-assoziierten Erkrankungen zu sterben, entstehen kann.¹⁵ Allerdings ist die genaue Ursache der inversen Assoziation von Diabetes und SAB noch unklar.¹⁵ In Fall-Kontroll-Studien konnte eine signifikante Risikoreduktion um 30% festgestellt werden (OR 0,7, 95% CI: 0,5-0,8).¹⁵ In Longitudinalstudien war dieser Trend nicht signifikant.¹⁵

Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Alter

Es existieren widersprüchliche Daten zum Einfluss von Alter auf SAB.³ Metaanalysen konnten nachweisen, dass höheres Alter, laut PHASES insbesondere >70 Jahre, mit einem höheren Risiko für SAB korreliert.^{4, 14} Dies kann an dem altersabhängig steigenden Rupturrisiko liegen, insbesondere das 5-Jahres Rupturrisiko steigt mit zunehmendem Alter.^{14, 29} Eine aktuelle Statistik der amerikanischen Herzgesellschaft (*American Heart Association*) verdeutlicht die höhere Prävalenz von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren im höheren Alter.³⁰ Allerdings konnte auch ein erhöhtes Langzeitrisiko für eine Aneurysmaruptur bei Menschen <50 Jahre festgestellt werden, dies basiert vermutlich auf der höheren Lebenserwartung und dem daraus resultierenden höheren kumulativen Risiko.^{3, 19, 31}

Geographische Lokalisation

In der Metaanalyse von Feigin et al.¹⁵ mit fast 4.000 SAB Fällen ergab sich eine leichte Risikoerhöhung für Menschen aus nicht-kaukasischen Regionen (RR 1,8, 95% CI: 0,8-4,2; OR 3,4, 95% CI: 1,0-11,9). Die Metaanalyse von de Rooij et al.⁴ zur weltweiten SAB Inzidenz von 2007 mit 51 eingeschlossenen Studien und 6.763 SAB Patient*innen zeigt ein erhöhtes Risiko für Menschen aus Finnland und Japan: In Japan war die Inzidenz 2,5-fach höher (95% CI: 2,4-2,6), in Finnland 2,2-fach höher (95% CI: 2,0-2,4) als in der Referenzregion. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch im PHASES Score: In multivariaten Analysen liegt die HR für Japan bei 2,8 (95% CI: 1,8-4,2) und für Finnland bei 3,6 (95% CI: 2,0-6,3).¹⁴

Weitere Faktoren

Stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma

Eine vorherige SAB aus einem anderen Aneurysma ist ein wichtiger Risikofaktor für eine erneute Aneurysmaruptur und auch im PHASES Score etabliert: Die HR liegt in multivariaten Analysen bei 1,4 (95% CI: 0,9-2,2).¹⁴ In einer Multicenterstudie mit 2.621 Patient*innen mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen hatten Menschen mit einer vorherigen SAB in der Anamnese ein 11-fach erhöhtes jährliches Rupturrisiko im Vergleich zu Menschen ohne vorherige SAB.³² Allerdings wurden sowohl bei PHASES als auch in letzterer Multicenterstudie nur Populationen aus Nordamerika und Europa eingeschlossen.^{14, 32} Eine prospektive japanische Studie mit 446 Patient*innen berechnete eine HR von 4,87 (95% CI: 1,62-14,65) für eine Aneurysmagröße <5mm und bei Vorhandensein multipler Aneurysmen.³¹ In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 mit 4.705 Patient*innen konnte kein erhöhtes Rupturrisiko für zusätzliche Aneurysmen nach SAB festgestellt werden, hier könnte jedoch die Größe der Aneurysmen eine Rolle spielen.²⁹ In einer Langzeit Follow-up-Studie über 30 Jahre mit über 3.000 Personenjahren konnte ebenfalls kein erhöhtes Rupturrisiko nach vorheriger SAB festgestellt werden.¹⁹

Geschlecht

Frauen haben ein erhöhtes Risiko für eine SAB, in der Metaanalyse von de Rooij et al.⁴ konnte in einer Subgruppenanalyse mit 18 Studien ein 1,24-faches Risiko gegenüber Männern berechnet werden, das altersabhängig anstieg. Zum einen wird angenommen, dass der postmenopausale Östrogenmangel eine Rolle spielt.^{26, 27} Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die meisten kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen mit einem höheren Risiko einhergehen.^{15, 33}

Positive Familienanamnese

Positive Familienanamnese bedeutet, dass zwei oder mehr Verwandte ersten Grades ein intrakranielles Aneurysma beherbergen oder eine Subarachnoidalblutung erlitten haben.² In einer multizentrischen Studie mit 2.874 Patient*innen konnte für Personen mit intrakraniellen Aneurysmen und positiver Familienanamnese ein 17-faches Rupturrisiko gegenüber sporadischen Aneurysmen festgestellt werden.³⁴ Allerdings waren die Patient*innen selektiert und die familiären und sporadischen Aneurysmen stammten aus unterschiedlichen Studienpopulationen.³⁵ Neuere Daten einer niederländischen Kohortenstudie mit 474 Patient*innen demonstrieren ein 3-fach erhöhtes Rupturrisiko für familiäre Aneurysmen, obwohl diese kleiner und an risikoärmeren Stellen (s.u.) als sporadische Aneurysmen lokalisiert sind (HR 2,9, 95% CI: 0,6-14).³⁵

Genetische Risikofaktoren und prädisponierende angeborene Erkrankungen

In genomweiten Assoziationsstudien konnten Polymorphismen in Genloci, welche u.a. die strukturelle Stabilität von Gefäßen regulieren, mit Aneurysmen assoziiert werden: 2q23.3, 2q33.1, 4q31.23, 5q31.3, 6q24.2, 7p22.1, 8q11.23-12.1, 9p21.3, 10q24.32, 12q22, 13q13.1 und 18q11.2.³⁶ Allerdings ist bislang unklar, ob die Polymorphismen mit einem erhöhten Rupturrisiko einhergehen.³ Des Weiteren weisen 10% der Patient*innen mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) eine Assoziation mit Aneurysmen auf.³⁷ Bei genetischen Bindegewebserkrankungen wie dem Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom bestehen Kontroversen bezüglich einer Assoziation mit intrakraniellen Aneurysmen oder SAB.^{12, 38, 39}

Aneurysmabezogene Risikofaktoren

Größe

Größere Aneurysmen haben ein höheres Risiko zu rupturieren und eine SAB hervorzurufen. Laut der Metaanalyse von Greving et al.¹⁴ beträgt ab einer Aneurysmagröße von 20 mm die HR 21,3 (95% CI: 13,5-33,8). Allerdings finden sich paradoxerweise bei den meisten SAB kleine rupturierte Aneurysmen als Blutungsquelle, dies liegt vermutlich daran, dass bis zu 90% der intrakraniellen Aneurysmen kleiner als 10 mm sind und bei kleinen Aneurysmen dünnere Gefäßwände größerer Scherspannung ausgesetzt sind.^{8, 12, 40} Zudem sollte die Aneurysmagröße in Relation zur Lokalisation beurteilt werden, da abhängig von der Lokalisation die Größe eine unterschiedliche Wertigkeit haben kann.⁴¹

Lokalisation

Laut PHASES bergen Aneurysmen der A. carotis interna, vor allem der A. communicans posterior, das höchste Risiko für eine Ruptur (HR 2,1, 95% CI: 1,4-3,0), dabei gelten Aneurysmen der A. cerebri media (MCA) als Referenz.¹⁴ Nachfolgend bergen Aneurysmen der posterioren Zirkulation (HR 1,9, 95% CI: 1,2-2,9) und der A. cerebri anterior und A. communicans anterior (HR 1,7, 95% CI: 1,1-2,6) das höchste Rupturrisiko.¹⁴

Morphologie

Finnische Kohortenstudien und eine japanische Metaanalyse aus drei Kohortenstudien mit je über 4.000 SAB Patient*innen konnten zeigen, dass eine irreguläre Aneurysmamorphologie, z.B. das Vorhanden-

sein von Tochtensäcken, das Rupturrisiko und somit das Risiko für eine SAB deutlich erhöht: OR 7,1, 95% CI: 6-8,3 in finnischen Studien bzw. HR 1,48, 95% CI: 0,98-2,24 in japanischen Studien.^{42, 43} In Fall-Kontroll-Studien konnte zudem ein *aspect ratio* >1,06, d.h. das Verhältnis von Längsdurchmesser des Aneurysmas zum Aneurysmahals, und ein *size ratio* >3, d.h. das Verhältnis vom maximalen Längsdurchmesser des Aneurysmas zum Durchmesser des Trägergefäßes, mit einem erhöhten Risiko für eine SAB assoziiert werden.³

1.1.3 Klassifikation und Klinik

Das häufigste Symptom der Subarachnoidalblutung ist „Vernichtungskopfschmerz“, welcher von Betroffenen als bisher stärkster Kopfschmerz erlebt wird. Etwa 70% der SAB Patient*innen stellen sich mit derartigen Kopfschmerzen vor, welche in 50% plötzlich (i.d.R. innerhalb einer Minute) auftreten und bei der Hälfte der Patient*innen das einzige Symptom darstellen.^{1, 44} Zusätzlich können als Zeichen des intrakraniellen Druckanstiegs Übelkeit, Erbrechen oder Verwirrtheit bis zur Bewusstlosigkeit auftreten oder durch meningeale Reizung Nackensteifigkeit sowie fokale-neurologische Defizite (Hirnerveausfälle, Sprachstörungen, Lähmungen und Taubheitsgefühle) bestehen.^{8, 45} Weiterhin können im Rahmen der Blutung epileptische Anfälle auftreten, welche selten bei nicht aneurysmatischen SAB und nicht hämorrhagischen Kopfschmerzen vorkommen, sodass Krampfanfälle in Kombination mit Vernichtungskopfschmerzen ein Indiz für rupturierte Aneurysmen sind.^{8, 46} Bei klinischer Aufnahme weisen zwei Drittel der SAB Patient*innen eine Bewusstseinsminderung auf.⁴⁷

Als Schwereinteilung der SAB dient die *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) Klassifikation, die auf der Beurteilung des Bewusstseins mittels der *Glasgow Coma Scale* (GCS) und dem Vorhandensein fokale-neurologischer Defizite, im Sinne einer Hemiparese oder Aphasie, basiert (**Tabelle 1.1**).⁴⁸ Ein höherer Grad geht mit einer schlechteren Prognose für das funktionelle Outcome einher.⁴⁹

Tabelle 1.1 WFNS Klassifikation (mod. nach Teasdale et al.⁴⁸)

GCS=Glasgow Coma Scale

Grad	GCS	Fokal-neurologisches Defizit
1	15	Nein

2	13-14	Nein
3	13-14	Ja
4	7-12	Ja/Nein
5	3-6	Ja/Nein

1.1.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine SAB erfolgt initial eine native kraniale Computertomographie (cCT), in der sich das Blut im Subarachnoidalraum hyperdens darstellt. Die native cCT hat für die SAB innerhalb von sechs Stunden nach Blutung unter optimalen Voraussetzungen eine Sensitivität von 100%, mit zunehmender Latenz zum Blutungsereignis nimmt die Sensitivität ab.⁵⁰ Der Vorteil ist, dass diese Methode kostengünstig, weit verbreitet und schnell durchführbar ist.⁵¹ Anhand des Blutungsausmaßes und der Blutungsverteilung kann eine zusätzliche radiologische Einteilung der SAB nach Fisher erfolgen, wobei die Blutmenge mit dem Risiko für verzögerte cerebrale Ischämien assoziiert ist (**Tabelle 1.2 und Abb. 1.3**).⁵²⁻⁵⁵ Bei Darstellung einer SAB in der cCT wird diese durch eine CT-Angiographie (CT-A) ergänzt, welche eine Sensitivität von 98% für die Detektion eines Aneurysmas besitzt.⁵⁶ Bei klinischem Verdacht auf eine SAB und inkonklusivem CT Befund wird eine Lumbalpunktion (LP) empfohlen, da bei 3% der Patient*innen mit typischen Vernichtungskopfschmerzen und einer unauffälligen CT Bildgebung per LP eine SAB nachgewiesen werden kann.^{1, 50, 57, 58}

Tabelle 1.2 Modifizierte Fisher Klassifikation⁵⁹

cCT=kraniale Computertomographie, SAB=Subarachnoidalblutung

Grad	Ausmaß und Verteilung des Blutes in der cCT
0	Keine SAB oder Intraventrikuläres Hämatom (IVH)
I	Fokale oder diffuse dünne SAB ohne IVH
II	Fokale oder diffuse dünne SAB mit IVH
III	Fokale oder diffuse dicke SAB ohne IVH
IV	Fokale oder diffuse dicke SAB mit IVH

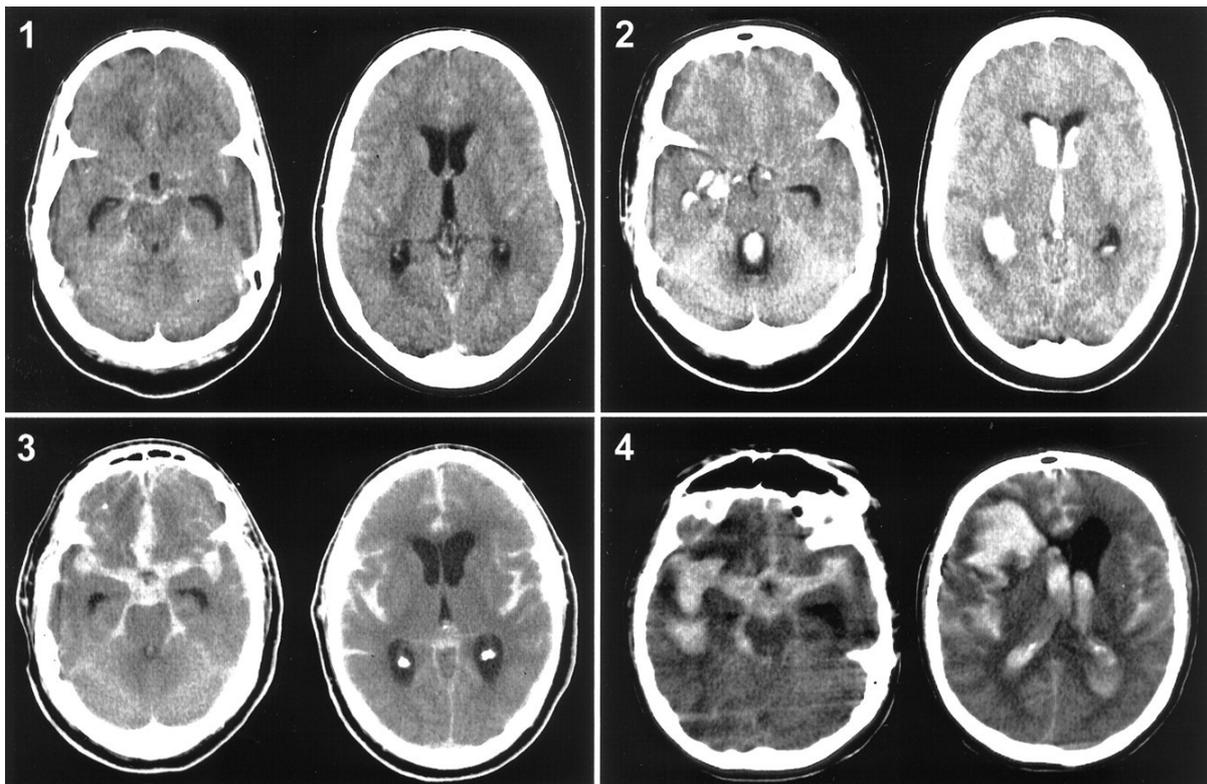


Abb. 1.3 cCT mit radiologischer Einteilung nach Fisher, Bild 1-4 entsprechend Grad I-IV

Aus: Claassen J et al., *Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited*, *Stroke*, 2001;32:2012–2020, <https://doi-org.ezproxy.medma.uni-heidelberg.de/10.1161/hs0901.095677>.⁶⁰ Nachgedruckt mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. © 2001, American Heart Association

Sobald eine SAB gesichert ist, sollte die Blutungsursache und -lokalisierung detektiert werden, hierfür gilt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als „Goldstandard“ (**Abb. 1.4**).¹ Obwohl die DSA eine invasive Diagnostik ist und ein geringes Risiko (0,8% bei SAB und vaskulären Malformationen) für permanente oder transiente neurologische Komplikationen birgt, ist sie für die Darstellung der Gefäßanatomie und Aneurysmakonfiguration oft unentbehrlich, da dies als Basis für die interdisziplinäre Entscheidungsfindung für die weitere Behandlung dient.^{1, 8, 61} Bei SAB Patient*innen, die eine Notfalloperation, z.B. aufgrund einer raumfordernden intrakraniellen Blutung, benötigen, sollte auf die DSA verzichtet werden. Hier reicht die CT-A in Akutsituationen als nicht invasive und schnell verfügbare Alternative für das weitere therapeutische Procedere aus.^{1, 8, 56}



Abb. 1.4 Darstellung eines MCA-Aneurysmas (*) mittels 3D-Angiographie

Nachgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Nima Etminan, Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Eine weitere Möglichkeit bietet die Magnetresonanztomographie (MRT) oder MR-Angiographie. Diese hat in der Akutphase eine niedrigere Sensitivität als die CT-A, eine längere Untersuchungszeit, verminderte Verfügbarkeit und ist bei bewusstseinsgeminderten, unruhigen Patient*innen (z.B. bei SAB) oder bestimmten Vorerkrankungen (z.B. Herzschrittmacher) schwerer durchführbar und daher für die Akutphase ungeeignet.^{1, 8, 62} Hämosiderin-sensitive MRT Sequenzen, wie die T2*- oder Flair-Sequenz, können noch Tage bis Wochen nach dem Blutungsereignis eine SAB nachweisen, sodass die MRT für die subakute Phase eine geeignete Methode darstellt.^{63, 64}

1.1.5 Therapie

Nach Stabilisierung des*der Patient*in und Identifikation der Blutungsquelle sollte zügig eine Therapie erfolgen, da ein unbehandeltes Aneurysma ein hohes Nachblutungsrisiko hat und dies wesentlich die Prognose beeinflusst. Innerhalb der ersten 72 Stunden beträgt das Risiko einer Nachblutung 8-23%, davon ereignen sich 50-90% innerhalb von sechs Stunden.⁶⁵ Die Mortalität dieser Nachblutung beträgt 20-60% nach Krankenhausaufnahme.⁶⁵ Begleitende raumfordernde intrakranielle Hämatome verschlechtern die Prognose und sollten zügig entlastet werden.^{8, 66, 67} Bei 20% der Patient*innen kann durch Liquoraufstau ein akuter Hydrocephalus vorliegen, der z.B. durch eine ventrikuläre Liquordrainage behandelt werden sollte.¹

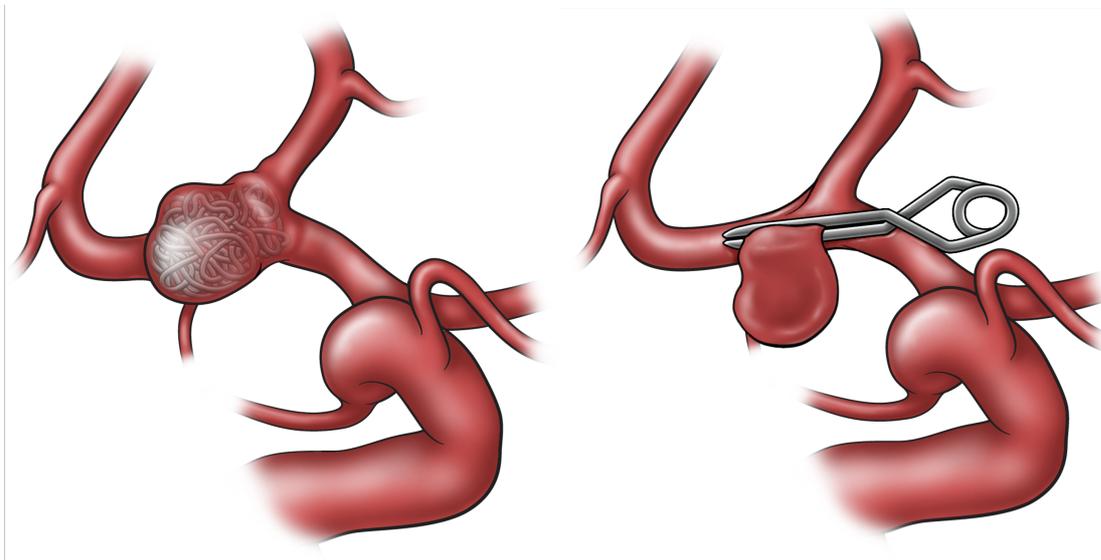


Abb. 1.5 Therapieoptionen eines intrakraniellen Aneurysmas: endovaskuläres Coiling (links) und mikrochirurgisches Clipping (rechts).

Nachgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Nima Etmnan, Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Die Behandlung des rupturierten Aneurysmas kann entweder endovaskulär mittels Coiling oder mikrochirurgisch mittels Clipping erfolgen (**Abb. 1.5**).¹ Beim Coiling werden über einen transfemorale eingebrachten Mikrokatheter angiographisch mehrere Platin-Coils in das Aneurysma eingebracht, sodass das Aneurysma thrombosiert und die Blutzufuhr vom Trägergefäß ausgeschaltet wird (**Abb. 1.5 links**). Beim Clipping wird über einen transkraniellen Zugang das Aneurysma dargestellt und mittels Titanclips am Hals vom abzweigenden Gefäß abgetrennt und somit die Blutzufuhr unterbunden (**Abb. 1.5 rechts**). Gelegentlich werden die Coils ballon- oder stent-gestützt implantiert. Neuerdings stehen

sogenannte Flow-diverter zur Verfügung, welche eine Weiterentwicklung der Stents darstellen und den Blutfluss vom Aneurysma „umleiten“ sollen.^{37, 68, 69}

Die Wahl der Behandlungsmethode hängt von mehreren Faktoren ab und sollte stets individuell und interdisziplinär getroffen werden.^{23, 70} Bei älteren Patient*innen mit Komorbiditäten und hohem operativen Risiko, Patient*innen mit schlechtem WFNS Grad und Aneurysmen der hinteren Zirkulation wird aufgrund der geringeren Invasivität zu einer endovaskulären Therapie geraten.⁷⁰ Bei jüngeren Patient*innen – aufgrund der höheren Rezidivrate nach Coiling – sowie bei Aneurysmen mit einem breiten Hals, Aneurysmen der A. cerebri media und begleitenden intrakraniellen Hämatomen wird eine chirurgische Therapie empfohlen.^{23, 70-72} In der bisher größten klinischen Studie zur Therapie mittels Clip versus Coil mit 2.143 Patient*innen (ISAT, *International Subarachnoid Aneurysm Trial*) konnte im Langzeitverlauf nach zehn Jahren eine höhere Überlebensrate und ein besseres Outcome, gemessen an der modifizierten Rankin Skala, nach Coiling festgestellt werden.⁷³ Kritikpunkte an der Studie sind unter anderem ein Selektionsbias durch eine nicht repräsentative SAB Kohorte, mangelnde Generalisierbarkeit aufgrund der exklusiv schmalhalsigen Aneurysmen in der Studie und Beurteilung des Outcomes anhand von subjektiven Fragebögen.^{68, 73, 74} Nach Coiling besteht hingegen ein höheres Risiko für eine Nachblutung oder erneute Behandlung und nach Clipping kann eine höhere Okklusionsrate als nach Coiling (in ISAT 82% versus 66%) erzielt werden.^{68, 75, 76}

1.1.6 Komplikationen

Als häufigste Komplikationen einer SAB treten akuter Hydrozephalus (20% der Fälle), Nachblutungen (8-23% innerhalb von 72h) und Krampfanfälle (4-26%) auf, die zu erhöhtem intrakraniellen Druck und neurologischen Schäden führen können.¹ Die wichtigste Komplikation der SAB stellt die verzögerte cerebrale Ischämie dar (*delayed cerebral ischemia*, DCI).¹ Diese tritt zwischen dem dritten und 14. Tag nach Blutung auf und betrifft etwa 30% der SAB Patient*innen.^{1, 77, 78} Dem gegenüber steht der frühe Hirnschaden, der unmittelbar nach der Blutung auftritt, für die hohe Frühsterblichkeit verantwortlich gemacht wird und auch einen Einfluss auf die DCI haben kann.⁷⁹⁻⁸¹

Der Begriff DCI umfasst ein multifaktorielles und komplexes Krankheitsbild, welches durch verschiedene Pathomechanismen wie mikro- und makrovaskuläre Spasmen, Mikrothrombembolien,

kortikale Streuschämien sowie die gestörte cerebrale Autoregulation letztlich zur Entstehung von cerebralen Infarkten führen kann.^{1, 77, 78} Das Ausmaß des makro-, aber auch mikrovaskulären Spasmus wird maßgeblich durch die Menge, Lokalisation und Persistenz des subarachnoidalen Blutes bestimmt.⁷⁷ Sekundär folgen inflammatorische Prozesse, oxidativer Stress und Elektrolytverschiebungen, die ihrerseits die DCI begünstigen oder verstärken können.⁷⁷ Weiterhin spielen kollaterale Blutflüsse, der metabolische Bedarf des Gehirns, der Blutdruck und weitere Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von DCI.⁷⁷ Der klinische Zustand bei Aufnahme (WFNS Grad) und die Blutmenge können Prädiktoren für die DCI sein, aber der genaue Pathomechanismus der DCI und die Auswirkung auf das Outcome sind noch nicht vollständig geklärt.^{1, 77-79}

Die Therapie der DCI besteht aus einer intensivmedizinischen Therapie, möglichst auf einer Neurointensivstation, mit engmaschigem Monitoring von neurologischem Status, Blutdruck, Körpertemperatur, Flüssigkeitsbilanz, Blutzucker, Elektrolyten, und Aufrechterhaltung von Ernährung und Mobilisation. Bisher konnte als einziges Medikament Nimodipin, ein Kalziumkanal-Antagonist, zur wirksamen Prävention der DCI und Reduktion von schlechtem Outcome identifiziert werden.¹ Nimodipin blockiert die intrazellulären Kalziumkanäle und führt über einen verminderten Kalziumeinstrom in die glatten Muskelzellen zu einer Muskelrelaxation und Vasodilatation, allerdings ist unklar, über welchen Mechanismus Nimodipin bei SAB Patient*innen das Outcome verbessert.^{82, 83}

1.2 Zeitliche Entwicklung der Inzidenz der Subarachnoidalblutung

De Rooij et al.⁴ beschrieben 2007 in der bis dato rezentesten Metaanalyse eine globale SAB Inzidenz von ca. 9/100.000 Personenjahre und einen Rückgang der SAB Inzidenz um 0,6% pro Jahr seit 1955 (95% CI: -0,1-1,3, ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Zunahme), nach Alters- und Geschlechtsadjustierung. Es wurden 42 Studien aus Nordamerika, Europa und Australien/Neuseeland eingeschlossen. Für Japan und Finnland konnten keine Analysen zur zeitlichen Entwicklung durchgeführt werden. Subgruppenanalysen für Studien, die nach 1990 veröffentlicht wurden, zeigten die gleiche Entwicklungstendenz wie für alle 42 Studien.⁴

In der Literatur herrschen Widersprüchlichkeiten bezüglich der aktuellen Entwicklung der regionalen SAB Inzidenz: Eine retrospektive Beobachtungsstudie aus Nordamerika mit 433 SAB Fällen

beschrieb eine unveränderte SAB Inzidenz über 20 Jahre bei abnehmender Mortalität.⁸⁴ Eine rezente registerbasierte Studie aus Finnland mit fast 7.000 SAB Fällen identifizierte eine deutlich niedrigere regionale Inzidenz als in vorherigen Studien angegeben.⁸⁵ Die Inzidenz in Finnland liegt demnach aktuell landesweit zwischen 6,2 und 10,0/100.000 Personenjahre, und liegt damit nahe dem europäischen Durchschnitt. Analysen zur Entwicklungstendenz ergaben einen Rückgang der Inzidenz in Finnland um 2,1% pro Jahr (95% CI: 1,5-2,6) und insgesamt um 24% von 11,7/100.000 py (adjustiert an die europäische Standardpopulation) auf 8,9/100.000 py zwischen 1998 und 2012.⁸⁵

Der Rückgang wird am ehesten der Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere des Rauchens, zugeschrieben und war am stärksten bei Frauen der Altersgruppe unter 50 Jahren ausgeprägt.⁸⁵ Als Erklärung für die Diskrepanz zu bisherigen Studienergebnissen mit hohen Inzidenzen in Finnland werden methodologische Unterschiede zwischen finnischen und nicht finnischen Studien, aber auch unter finnischen Studien genannt.⁸⁵ Insgesamt erschweren unterschiedliche Einschlusskriterien und Methodologien sowie inhomogene Populationen und Gesundheitssysteme den nationalen und internationalen Vergleich.^{41, 85}

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die letzte systematische Übersichtsarbeit zur globalen SAB Inzidenz⁴ wurde vor fast 15 Jahren veröffentlicht und konnte keine signifikante zeitliche Entwicklung nachweisen. Aufgrund der hohen Krankheitslast insbesondere bei jungen Menschen und der sich rapide entwickelnden diagnostischen und therapeutischen Optionen ist die Kenntnis der aktuellen SAB Inzidenz essenziell, um die bestmögliche Beratung und Entscheidungsfindung in der Krankenversorgung zu gewährleisten. Außerdem ist die Kenntnis der Inzidenzen von Erkrankungen wichtig, um politische Entscheidungen steuern und Gesundheitsprogramme einrichten zu können.⁴¹

Ziel dieser Arbeit ist es, die gegenwärtige globale und regionale SAB Inzidenz mittels einer systematischen Literatursuche und Metaanalyse zu untersuchen. Aufgrund der vorbeschriebenen widersprüchlichen Daten zur Entwicklungstendenz soll systematisch die zeitliche Entwicklung der SAB Inzidenz auf globaler und regionaler Ebene bestimmt werden. Zudem soll die aktuelle Inzidenz sowie deren zeitliche Entwicklung in Abhängigkeit von Region, Alter, Geschlecht und in Zusammenhang mit

der Prävalenz der arteriellen Hypertonie und des Rauchens in den zugrundeliegenden Populationen untersucht werden. Dies wiederum soll einen möglichen Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz sowie des systolischen Blutdruckes bzw. der Prävalenz des Rauchens untersuchen und darüber eine Aussage über die Wertigkeit der Risikofaktormodifikation im Kontext der Aneurysmapatient*innen zulassen. Die Ergebnisse können entscheidende Implikationen für die Primärprävention der SAB haben und wesentlich zur Reduktion der Krankheitslast beitragen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Systematische Literaturrecherche

Da es sich bei der vorliegenden Promotionsarbeit um eine Arbeit im Rahmen der Kooperation zwischen der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim und der Neurologischen Klinik des *University Medical Center Utrecht, Netherlands* handelt, wurde die Literaturrecherche analog zur letzten systematischen Übersichtsarbeit zur weltweiten SAB Inzidenz von 2007⁴ durchgeführt.

Zunächst wurde eine explorative Suche in der Online-Datenbank PubMed mit verschiedenen Kombinationen der Stichwörter *stroke*, *subarachnoid h(a)emorrhage*, *epidemiology*, *population* und *incidence* durchgeführt. Aufgrund der großen und unspezifischen Ergebnisliste wurde die Suchstrategie darauffolgend eingeschränkt: ("*subarachnoid hemorrhage*" OR "*subarachnoid haemorrhage*") AND ("*incidence*" OR "*epidemiology*" OR "*population*"). Die Literatursuche wurde auf Studien in englischer Sprache, auf Menschen bezogene Studien und den Zeitraum Oktober 2005 bis März 2017 eingegrenzt, da die vorherige systematische Übersichtsarbeit Studien bis Oktober 2005 eingeschlossen hat.

Alle mit der obigen Suchstrategie erfassten Studien wurden zunächst anhand der Titel, dann anhand der Abstracts nach prospektiven, populationsbasierten Studien zur SAB Inzidenz gefiltert. Bei uneindeutigen Abstracts wurde die Volltextversion gesichtet. Studien zu traumatischen Subarachnoidalblutungen oder nicht aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Studien wurden für die Datenextraktion eingeschlossen. Anschließend wurden bei der Datenextraktion die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.2) angewandt. Auf diese Art sollte ein vorzeitiger Ausschluss von potenziell relevanten Studien vermieden und eine möglichst umfassende Studienerfassung garantiert werden.

Die Quellenangaben relevanter systematischer Übersichtsarbeiten^{2, 6, 7, 86, 87} wurden nach weiteren Studien durchsucht. Diese Art der Gegenprüfung wurde so lange fortgeführt, bis keine weiteren relevanten Studien identifiziert wurden. Weiterhin wurden die Studien mit der persönlichen Datenbank von Gabriel J. E. Rinkel, dem Direktor der Neurologischen Klinik des *University Medical Center Utrecht* gegengeprüft, um nicht erfasste Studien ausfindig zu machen. Diese persönliche Datenbank wird seit über 20 Jahren prospektiv mithilfe von automatisierten, täglichen Literatursuchen via PubCrawler

zu den Stichworten „*subarachnoid hemorrhage [All Fields] OR aneurysm [All Fields] OR arteriovenous malformation [All Fields] OR perimesencephalic [All Fields] OR subarachnoid haemorrhage [All Fields] OR aneurysm**“ geführt.⁴ Die Literatursuche und Datenextraktion wurde von zwei Reviewern (Han-Sol Chang, Katharina A.M. Hackenberg) unabhängig voneinander durchgeführt, um Fehlerquellen zu minimieren. Bei Unstimmigkeiten zwischen beiden Reviewern erfolgte eine Gegenprüfung von zwei Autoren der Arbeitsgruppe (Nima Etminan, Mervyn D.I. Vergouwen) und die Studie wurde innerhalb der Arbeitsgruppe diskutiert, bis eine konsensuale Lösung gefunden wurde. Die Literatursuche und -auswahl ist in Form eines Flussdiagramms in **Abbildung 3.1** wiedergegeben.

Die Zahl der eingeschlossenen Studien unterscheidet sich von der Anzahl der Studienzeiträume, da einige Studien die gleiche Studienpopulation mehrfach zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht haben. Es wurden die jeweiligen Studienzeiträume erfasst, um eine genauere Aussage über die zeitliche Entwicklungstendenz der Inzidenz treffen zu können (**Abb. 3.3**). Gemeinsam mit den Studien der vorangegangenen systematischen Übersichtsarbeiten^{4, 5} umfasst die aktuelle systematische Übersichtsarbeit einen Zeitraum von Januar 1960 bis März 2017.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Arbeitskreis gemeinsam definiert. Sie wurden an die Kriterien der vorherigen systematischen Übersichtsarbeit⁴ angelehnt und aktualisiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Prospektives Studiendesign
2. Studienpopulation ist repräsentativ für die Gesamtpopulation des Studiengebietes
3. Bei Studien über Schlaganfälle im Allgemeinen werden SAB als separate Entität behandelt
4. SAB Inzidenz wird in Form von unadjustierten Rohdaten wiedergegeben oder die Berechnung der rohen SAB Inzidenz wird durch Angabe von Fallzahl und Personenjahren in absoluten Zahlen ermöglicht

5. Fallfindungsmethoden beinhalten den Einschluss aller Krankenhäuser des Studiengebietes und mindestens a) die Einbeziehung aller Hausarzt*innen oder b) Durchsicht der Totenscheine des Studiengebietes
6. Die kraniale Bildgebungsrate beträgt mindestens 80% zur Diagnosesicherung der SAB oder, falls diese unter 80% liegt, ist eine Lumbalpunktion (LP) oder Obduktion erfolgt
7. Die Altersgrenzen der Studienpopulation liegen bei mindestens ≤ 25 Jahren und ≥ 75 Jahren

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Retrospektives Studiendesign
2. Studien alleinig basierend auf retrospektiven Registern oder Datenbanken, die auf ICD (*International Classification of Diseases*) Codierungen basieren
3. Krankenhausbasierte Studien (nur stationäre Fälle) oder monozentrische Studien
4. Kohortenstudien, Befragungsstudien oder Studien mit einer Selektion, z.B. von Alter, Geschlecht oder Ethnizität
5. Studien mit nicht aneurysmatischen SAB, oder weniger als 80% nachgewiesene aneurysmatische SAB bei Einschluss aneurysmatischer und nicht aneurysmatischer SAB

Wenn zur gleichen Studienpopulation mehrere Studien zur SAB Inzidenz vorlagen, wurde die neueste Studie oder diejenige mit den meisten Daten (z.B. längste Studiendauer, zusätzliche alters- und geschlechtsspezifische Analysen) oder den robustesten Methoden eingeschlossen, um Datenüberschneidungen und Zweifachnennungen und hierdurch eine Verzerrung der Inzidenz zu vermeiden.

2.3 Datenextraktion

2.3.1 Variablen

Für alle eingeschlossenen Studien wurden folgende Variablen extrahiert:

- Allgemeine Daten (Erstautor*in, Erscheinungsjahr, Fachzeitschrift)
- Merkmale der Studienpopulation (Studiengebiet, Populationsgröße, Geschlechterverteilung, Durchschnittsalter, Anteil der >65-Jährigen in der Population)

- Studiendauer und Jahresmitte (Median der Studiendauer)
- Anzahl der SAB Fälle und Personenjahre
- Rohe nicht adjustierte SAB Inzidenz
- Alters- und geschlechtsspezifische SAB Inzidenz
- Cerebrale Bildgebungsrate (CT-Rate)
- Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Rauchen)
- Fallfindungsmethoden
- Diagnostische Kriterien
- Erfüllung der Hauptkriterien für populationsbasierte Studien⁸⁸

Falls einige Werte nicht oder nur ungenau verfügbar waren, wurden diese eigenständig berechnet: Die **Populationsgröße** wurde entweder mithilfe von Personenjahren und Studiendauer berechnet, durch Kontaktaufnahme mit den Autor*innen oder über das Statistikamt ermittelt. Für die Datenakquise vom Statistikamt wurde die Jahresmitte der Studiendauer als Referenz verwendet und, falls in der Studie nicht anders angegeben, die Gesamtpopulation ohne Alterseinschränkung einbezogen. Gleiches gilt für die Geschlechterverteilung, das Durchschnittsalter und den Anteil der >65-Jährigen der Population. Der Anteil der >65-Jährigen dient als Indikator für die Altersverteilung und somit für einen möglichen Störfaktor der Inzidenz. Alters- und geschlechtsspezifische Fallzahlen und Inzidenzen wurden für Altersgruppen präsentiert (z.B. 0-14, 15-24, 25-34 Jahre etc.). Das **Durchschnittsalter** der Studienpopulation wurde aus der Summe der Mediane der Altersgruppen (z.B. bei 45-54 Jahre: 49,5 Jahre) und der jeweiligen Populationsgröße bzw. Anzahl der Personenjahre der Altersgruppe berechnet (s. Kasten unten). Als untere und obere Altersgrenze wurden 0 und 100 Jahre festgelegt. Die **Jahresmitte** wurde als Median der gesamten Studiendauer berechnet, falls sie nicht von den Studienautor*innen angegeben wurde. **SAB Fälle** wurden, falls nicht in der Studie angegeben, anhand der Inzidenz und Anzahl der Personenjahre berechnet oder durch Kontaktaufnahme bei den Studienautor*innen erfragt. Wenn die Anzahl angiographisch bestätigter SAB angegeben war, wurde diese separat dokumentiert. Falls ein berechneter Wert von der in der Studie angegebenen Zahl abwich, wurde die berechnete Zahl für weitere Analysen verwendet. Für die Berechnung der **Personenjahre** wurde die Populationsgröße zu einem repräsentativen Zeitpunkt mit der Studiendauer multipliziert. SAB Fälle und Personenjahre (in absoluten Zahlen)

waren obligatorische Variablen für die statistische Analyse, um die SAB Inzidenz berechnen zu können. Die rohe **Inzidenz** wurde pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Falls Studien adjustierte bzw. standardisierte Inzidenzen (z.B. adjustiert an die Weltbevölkerung nach Segi⁸⁹ oder europäische Standardpopulation⁹⁰) oder prozentuale Anteile wiedergaben und die Berechnung nicht möglich war, wurden die Autor*innen bezüglich der exakten Daten kontaktiert. Von zwei Studienautor*innen^{91,92} war keine Antwort erhältlich, sodass Prozentangaben verwendet wurden. Für Studien mit entsprechenden Daten wurde die alters- und geschlechtsspezifische SAB Inzidenz berechnet. Die **cerebrale Bildgebungsrate**, d.h. der Anteil der SAB Patient*innen, die eine kraniale Bildgebung (v.a. CT, und/oder MRT) erhalten haben, wurde, falls angegeben, aus den Studien übernommen oder selbst berechnet. Für Sensitivitätsanalysen wurde definiert, dass die Bildgebungsrate über 90% beträgt. Mit **Fallfindungsmethoden** werden die Methoden zur Detektion/Akquisition von SAB Fällen bezeichnet. Alle Studien sollten eine Kombination aus prospektiven Methoden, z.B. Observation von Verdachtsfällen auf SAB ab Symptombeginn oder klinischer Vorstellung, und retrospektiven Methoden, z.B. Durchsicht von Krankenhausakten oder Registereinträgen nach Diagnosen, einhalten.^{88,93}

$$\sum \frac{x \cdot f}{F}$$

x = Median der Altersgruppe; f = Anzahl der Personenjahre der jeweiligen Altersgruppe; F = Gesamtanzahl der Personenjahre

Malmgren et al.⁹⁴, Sudlow, Warlow et al.⁹³ haben 1987 und 1996 Kriterien für „ideale“ epidemiologische Schlaganfallstudien erstellt, um die vielzähligen epidemiologischen Studien vergleichbar zu machen. Die Kriterien wurden nachfolgend mehrfach revidiert. Zuletzt haben Feigin et al. 2018 die Kriterien aktualisiert und anhand von Haupt- und Ergänzungskriterien zusammengefasst (**Abb. 2.1**).⁸⁸ In der vorliegenden Metaanalyse gelten die Hauptkriterien als erfüllt, wenn >90% der Kriterien erfüllt wurden. Die PRISMA Richtlinien von 2009 (ehemals QUOROM⁹⁵) für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden befolgt.⁹⁶

Domains	Core Criteria for Basic Studies	Supplementary Criteria for Advanced Studies
Standard definitions	WHO clinical definition of stroke	AHA/ASA/ICD-11 clinical and tissue definition of stroke*
	WHO clinical definition of TIA*	TIA without evidence of brain infarct*
	At least 80% CT/MRI verification of the diagnosis of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage within the first week of stroke onset	At least 80% DW-MRI for tissue-based distinction of TIA and stroke for events resolving within first 24 h of the onset*
	First-ever-in-a-lifetime stroke or TIA	Classification of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage into etiologic and anatomic groups*
		Stroke severity by NIHSS or similar*
		Recurrent stroke and TIA*
Standard methods	Complete, population-based case ascertainment, based on multiple overlapping sources of information (hospitals, outpatient clinics, general practitioners, death certificates)	Ascertainment of patients with TIA, recurrent strokes, and those referred for brain, carotid, or cerebral vascular imaging
	Prospective study design	Hot pursuit of cases
	Large, well-defined, and stable population, allowing at least 100 000 person-years of observation	Direct assessment of underascertainment by regular checking of general practitioners' databases and hospital admissions for acute vascular problems and cerebrovascular imaging studies and interventions
	Reliable method for estimating denominator (census data ≤ 5 -y-old)	Capture-recapture estimates of the completeness of case ascertainment*
	Follow-up of patients' vital status for at least 1 mo	Follow-up of stroke and TIA patients' functional status for at least 3 mo*
		Collecting data on stroke risk factors and quality of acute care*
Standard data presentation	Complete calendar years of data; ≤ 5 y of data averaged together	Data on old (WHO) and new (AHA/ASA/ICD-11) stroke and TIA estimates presented separately*
	Men and women presented separately	Data also presented by major ethnic/racial groups*
	Mid-decade 10- or 5-y age bands (eg, 55 to 64 y) used in publications, including oldest age group (≥ 85 y)	
	95% CI around rates	
	STROND guidelines for reporting*	

Abb. 2.1 Haupt- und Ergänzungskriterien für populationsbasierte Studien zur Schlaganfallinzidenz

AHA/ASA=American Heart Association/American Stroke Association, CI=Konfidenzintervall, CT=Computertomographie, ICD=International Classification of Diseases, DW-MRI=diffusionsgewichtete MRT Sequenz, MRI=MRT, NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale (Skala zur klinischen Beurteilung eines akuten Schlaganfalls), STROND=Standards of Reporting of Neurological Disorders, TIA=transitorische ischämische Attacke, WHO=Weltgesundheitsorganisation. *Aktualisierung der vorherigen Version.⁹⁷

Aus: Feigin V. et al., Updated Criteria for Population-Based Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Studies for the 21st Century, *Stroke*, 2018;49:2248–2255, <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.118.022161>.⁸⁸ Nachgedruckt mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. © 2018, American Heart Association, Inc.

2.3.2 Extraktion der Risikofaktoren

Zunächst wurde eine Erhebung der Risikofaktorprävalenz in den Studienpopulationen angestrebt, aber nur 14% der eingeschlossenen Studien gaben Risikofaktordaten an. Diese Daten stammten nicht aus der Studienpopulation bzw. Allgemeinbevölkerung, sondern stattdessen aus der SAB Kohorte. Daher wurden Daten zu Blutdruck und Prävalenz des Rauchens aus den Datenbanken der *Non-communicable diseases* (NCD)⁹⁸ bzw. *Global burden of diseases* (GBD)⁹⁹ extrahiert. Diese öffentlich zugänglichen

Datenbanken wurden ausgewählt, da sie spezifischere Daten und detailliertere Definitionen als die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) beinhalten. Für die Studien mit alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen wurden entsprechende alters-, geschlechts-, jahres- und länderspezifische Werte für den mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck (in mmHg) und die Prävalenz des Rauchens (in Prozent) extrahiert. Für die Analysen erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung. Die extrahierten Werte wurden für Subgruppenanalysen verwendet, um die alters- und geschlechtsabhängige Beziehung zwischen Risikofaktoren und SAB Inzidenz zu untersuchen.

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten in Kooperation mit und unter Supervision von Herrn Professor Dr. Ale Algra aus dem *Brain Centre Rudolf Magnus, Department of Neurology and Neurosurgery* und *Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Netherlands*.

Die Analysen wurden mit SPSS (IBM® SPSS Statistics®, Version 23.0 für Windows, IBM, Armonk, USA) sowie R (RMA.GLMM Modul in R, Version 3.4.3 für Windows, The R Foundation) durchgeführt. Alle Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit wurden mit Microsoft Office (Microsoft® Office 365®, Version 16.21, Microsoft, Redmond, USA) und SPSS bzw. R angefertigt sowie teilweise mit Inkscape (Inkscape, Version 0.91, Inkscape's Contributors, Software Freedom Conservancy, New York, USA) manuell nachbearbeitet.

Es wurden Regressionsmodelle für die Analysen angewandt. Ein Regressionsmodell untersucht, ob und inwieweit Variablen einen Zusammenhang aufweisen. Darüber hinaus besteht eine Kausalität, d.h. die abhängige Variable wird durch die unabhängige Variable beeinflusst. Beim linearen Regressionsmodell stellt die abhängige Variable eine kontinuierliche Variable mit Normalverteilung dar.¹⁰⁰ Da es sich bei der Inzidenz als Zielvariable um eine kontinuierliche Variable handelt, wurde für die vorliegenden Analysen ein lineares Regressionsmodell gewählt. Für jede eingeschlossene Studie wurde die rohe SAB Inzidenz mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall (*Confidence Interval*, CI) mittels Poisson Regressionsanalyse berechnet. Grundlage für die Berechnung der Inzidenz war die gesamte Studienpopulation ohne Alters- oder Geschlechtsadjustierung. Alle weiteren Analysen wurden mittels *random-*

effects binomialer Regressionsanalyse durchgeführt, mit der Anzahl der SAB Fälle und Personenjahre als unabhängige Variablen.

2.4.1 Heterogenität

Als Maß der Heterogenität zwischen den Studien wurde I^2 berechnet und ist in **Abbildung 3.2** sowohl für die einzelnen Kontinente als auch für die Gesamtinzidenz angegeben. I^2 ist ein quantitatives Maß, das angibt, welcher Anteil der Variabilität zwischen Studien durch wahre Heterogenität (z.B. durch Unterschiede der Studienpopulation, Studiendauer) statt durch reinen Zufall bedingt ist.¹⁰¹ I^2 ist ein wichtiges Maß für Metaanalysen, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschätzen zu können. Dabei wurde I^2 -Werten von 25-49% eine niedrige, 50-74% eine mittlere und $\geq 75\%$ eine hohe Heterogenität zugewiesen.¹⁰¹ Aufgrund der großen Datenmenge und der hohen Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien wurde für die vorliegenden Analysen ein *random-effects* Modell nach DerSimonian und Laird gewählt.¹⁰² Für eine niedrige Heterogenität ist ein *fixed-effects* Modell geeignet.¹⁰² Ein *random-effects* Modell trägt der wahren Heterogenität zwischen Studien adäquat Rechnung und berücksichtigt somit gewichtet alle Studieneffekte.

2.4.2 Analysen zu Studiengebieten

Um regionale Unterschiede der SAB Inzidenz zu beurteilen, wurden länder- und kontinentspezifische Inzidenzen berechnet. Da in der Literatur bis dato eine erhöhte Inzidenz in Finnland und Japan angegeben und für Europa und Asien im Allgemeinen eine hohe Heterogenität festgestellt wurde, wurden zusätzlich separate Analysen für Finnland und Japan durchgeführt.⁴ Die Einteilung in Kontinente erfolgte in geografisch definierte Kontinente, um eine politische, ethnische oder soziologische Wertung zu vermeiden. Zudem sollte eine durch übermäßige Subdivision der Regionen entstehende geringe Fall- bzw. Studienzahl pro Gruppe und eine daraus resultierende niedrige Effektstärke vermieden werden. Regionale Inzidenzen wurden anhand der Konstante des Regressionsmodells berechnet. Des Weiteren wurden regionale Besonderheiten der Zusammenhänge zwischen SAB Inzidenz und Alter, Geschlecht sowie Jahresmitte untersucht. Um den unabhängigen Einfluss der Variablen Studiengebiet (Kontinent), Alter,

Geschlecht sowie Jahresmitte auf die SAB Inzidenz zu untersuchen, wurden multivariate Regressionsmodelle angewandt und anhand von Streudiagrammen mit zugehöriger Regressionsgerade dargestellt.

2.4.3 Analysen der Entwicklungstendenz

Analysen zur Entwicklungstendenz wurden anhand der Jahresmitte, als messbare Variable des Studienzeitraums, durchgeführt. Da alle Studien mit einem Studienzeitraum von 1955 bis 2014 sechs Dekaden umfassen, wurden die Studien anhand des Medians der Jahresmitte aller Studien (=1996) in zwei Gruppen unterteilt, um die zeitliche Entwicklung der Inzidenz besser darstellen zu können. Anhand der linearen Regression wurde vereinfacht für zwei repräsentative Zeitpunkte, 1980 und 2010, die ehemalige und aktuelle Inzidenz berechnet. Der Zusammenhang zwischen Jahresmitte und SAB Inzidenz wurde anhand des univariaten linearen Regressionsmodells berechnet.

2.4.4 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen

In den alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen wurden alters- und geschlechtsadjustierte Analysen der Entwicklungstendenz durchgeführt. Die Daten stammen aus 34 Studienzeiträumen, die Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation beinhalten. Da sich die Klassifikation der Altersgruppen in den Studien unterschied, wurde für die Durchführung der Analysen eine eigene Klassifikation generiert: Altersgruppe 1: 0-24 Jahre, Altersgruppe 2: 25-44 Jahre, Altersgruppe 0 (Referenz): 45-54 Jahre, Altersgruppe 3: 55-74 Jahre, Altersgruppe 4: ≥ 75 Jahre. Falls Studien 5-Jahres Altersbanden verwendeten (z.B. 34-39 Jahre, 40-44 Jahre etc.), wurden diese gemäß der neuen Klassifikation zusammengeführt. Da die in die alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen eingeschlossenen Studienzeiträume limitiert sind, konzentrieren sich die Subgruppenanalysen auf die globale Ebene, sowie Europa und Japan, da die Fallzahlen für andere Regionen zu niedrig waren, um aussagekräftige Analysen durchzuführen.

2.4.5 Analysen zu Risikofaktoren und Inzidenz der Subarachnoidalblutung

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der SAB Inzidenz und dem Blutdruck sowie Rauchen untersucht. Die zeitlichen Entwicklungen von Blutdruck und Prävalenz des Rauchens wurden mithilfe

der linearen Regression dargestellt. Um die Hypothese zu einem möglichen Rückgang der SAB Inzidenz durch die Risikofaktormodifikation zu untersuchen, wurde mithilfe der Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz und des Blutdrucks bzw. der Prävalenz des Rauchens analysiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literatursuche für den Zeitraum Oktober 2005 – März 2017 erfolgte im März 2018 und erzielte 2.696 Studien. Die Literatursuche und -auswahl sind als Flussdiagramm in **Abbildung 3.1** dargestellt.

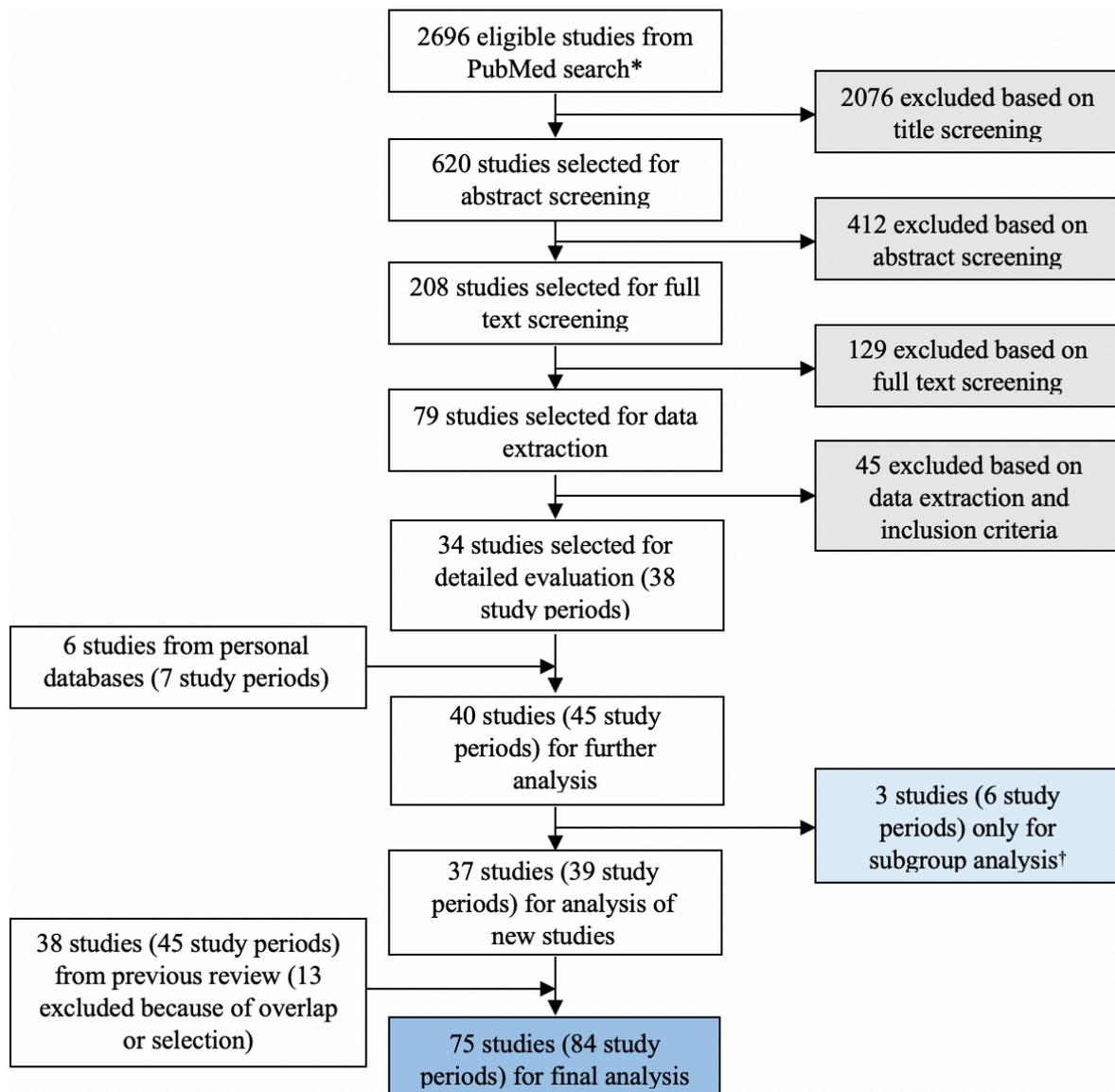


Abb. 3.1 Flussdiagramm der Literatúrauswahl

*von diesen Studien wurden drei retrospektiv zu PubMed hinzugefügt, vier Studien wurden durch Gegenprüfung von Quellenangaben ermittelt; † i.e. Eden et al., *Neurology* 2008¹⁰³: aufgrund von Alterseinschränkung nur für altersspezifische Subgruppenanalysen; Turin et al., *Neuroepidemiology* 2010¹⁰⁴: aufgrund zusätzlicher Informationen, aber Datenüberschneidung nur für geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen; Kita et al., *Int J Stroke* 2009¹⁰⁵: aufgrund von Datenüberschneidung nur für alters- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen.

Aus: Etmnan N, Chang HS et al., *JAMA Neurology* 2019, modifiziert und nachgedruckt mit Genehmigung von *JAMA Neurology* © 2019, American Medical Association

Nach Selektion der Studien anhand der Titel, Abstracts und Volltexte wurden 79 potenziell relevante Studien in die Datenextraktion eingeschlossen. Hiervon wurden 45 Studien nach dezidierter Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Von den 34 eingeschlossenen Studien wurden fünf Studien^{104, 106-109} im Zuge der doppelten Literatursuche ermittelt, von denen zwei^{104, 106} vom ersten Reviewer (HC) ausgeschlossen und drei¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ retrospektiv zu PubMed hinzugefügt worden waren. Vier von den 34 Studien^{91, 92, 110, 111} wurden durch die Gegenprüfung der Quellenangaben systematischer Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Die Gegenprüfung mit der persönlichen Datenbank erzielte sechs zusätzliche Studien mit sieben Studienzeiträumen¹¹²⁻¹¹⁷, sodass insgesamt 40 Studien für weitere Analysen eingeschlossen wurden. Aufgrund der Ausschlusskriterien wurden 13 von 51 Studien der vorherigen Literaturrecherche von de Rooij et al.⁴ ausgeschlossen, da es durch neuere Publikationen zur gleichen Studienpopulation mit längerer Studiendauer oder detaillierteren Angaben zu Datenüberschneidungen kam. Eine Studie wies methodische Schwächen auf. Die ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe sind in **Tabelle 3.1** zusammengefasst.

Tabelle 3.1 Übersicht der 13 ausgeschlossenen Studien von de Rooij et al.⁴ und Ausschlussgründe
py= person-years

Erstautor*in	Fachzeitschrift	Jahr	Studiengebiet	Inzidenz/ 100.000 py	Ausschlussgrund
Aho ¹¹⁸	Stroke	1974	Espoo, Finnland	24,2	Datenüberschneidung
Gross ¹¹⁹	Stroke	1984	Süd-Alabama, USA	8,7	Ethnische Selektion, unvollständige Methoden
Giroud ¹²⁰	Int J Epidemiology	1991	Dijon, Frankreich	2,2	Datenüberschneidung
Jerntorp ¹²¹	Stroke	1992	Malmö, Schweden	6,0	Datenüberschneidung
Inagawa ¹²²	Stroke	1995	Izumo Stadt, Japan	24,8	Datenüberschneidung
Carolei ¹²³	Stroke	1997	L'Aquila, Italien	8,1	Datenüberschneidung
Inagawa ¹²⁴	J Neurosurg	2000	Izumo Stadt, Japan	24,2	Datenüberschneidung
Jamrozik ¹²⁵	Stroke	1999	Perth, Australien	3,0	Datenüberschneidung
Wolfe ¹²⁶	Stroke	2000	Dijon, Frankreich	2,8	Datenüberschneidung
Correia ¹²⁷	Stroke	2004	Portugal Norden	9,3	Datenüberschneidung
Vibo ¹²⁸	Cerebrovasc Dis	2004	Tartu, Estland	7,9	Datenüberschneidung
Corbin ¹²⁹	Stroke	2004	Barbados, Karibik	2,9	Datenüberschneidung
Rothwell ¹³⁰	Lancet	2004	Oxford, Vereinigtes Königreich	8,8	Datenüberschneidung

Es gibt einige Ausnahmen: Eine schwedische Studie¹³¹ erfüllt Punkt 5 der Einschlusskriterien nur bedingt, wurde aber von de Rooij et al.⁴ in der vorherigen systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen und daher nach interner Diskussion übernommen. Bei zwei Studien ist die cerebrale Bildgebungsrate unbekannt, allerdings umfasst die eine Studie aus Schweden¹¹¹ LP und Autopsien als Untersuchungsmodi und bei der anderen Studie aus Nigeria¹¹⁷ handelt es sich um die einzige afrikanische Studie, sodass nach interner Diskussion die Studien eingeschlossen wurden. Eine weitere Studie¹⁰³, deren Studienpopulation 45 Jahre und älter ist und somit eine Alterseinschränkung aufweist, wurde nur in die altersspezifischen Subgruppenanalysen eingeschlossen.

Insgesamt wurden 78 Studien eingeschlossen, von denen 40 aus der aktuellen Literaturrecherche stammen. Davon wurden 75 Studien in die Hauptanalysen eingeschlossen und drei Studien¹⁰³⁻¹⁰⁵ in die alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen (**Abb. 3.1**). Dies entspricht 84 Studienzeiträumen, deren Jahresmitte eine Zeitspanne von 1955-2014 umfasst. 66% aller Studien erfüllen die von Feigin et al.⁸⁸ definierten Hauptkriterien (**Abb. 2.1**), von den nach 1996 publizierten Studien (n=56) erfüllen 85% die Kriterien. Die 75 eingeschlossenen Studien schließen 8.176 SAB Fälle in 67.746.051 Personenjahren aus 32 Ländern und sechs Kontinenten ein. Im Mittel beträgt die cerebrale Bildgebungsrate 91% (Quartilsabstand 78-97%). Eine Übersicht aller eingeschlossenen Studien mit der jeweiligen SAB Inzidenz und den wichtigsten extrahierten Variablen gibt **Tabelle 3.2**. Die 34 Studienzeiträume, die in die alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen eingeschlossen wurden, sind separat gekennzeichnet. Die Gesamtinzidenz der Subarachnoidalblutung für alle Studienzeiträume (1955-2014) beträgt 7,9/100.000 Personenjahre (95% CI: 6,9-9,0) mit einer hohen Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 96,6\%$).

Tabelle 3.2 Übersicht aller eingeschlossenen 84 Studienzeiträume, aufsteigend sortiert nach der Jahresmitte

* Spezifisch auf SAB bezogene Studien, statt allgemein auf Schlaganfälle. † Fallfindungsmethoden: Einschlusskriterium war Einbeziehung aller Krankenhäuser des Studiengebiets plus mindestens a oder b. a=Totenscheine; b=Hausärzt*innen; c=Rehabilitationszentren; d=Pflegeheime; e=Reguläre Suche ('regular search'; der Begriff wurde in vor 2005 publizierten Studien wörtlich gebraucht, in neueren Studien bezieht er sich auf wiederholte Suchen/Kontaktaufnahmen z.B. zu Hausärzt*innen); f=Durchsicht von radiologischen Befunden; g=Medien (Fernsehen, Zeitung, Radio); h=Ambulanzen, Gesundheits-/Versorgungszentren; i=Plötzlicher Tod; j=Notaufnahmen, Rettungsdienst, Sanitätsdienst; k=Expliziter Gebrauch von ICD-Codes; l=Tür-zu-Tür-Befragungen, Hausbesuche, Sozialdienste: Befragung zu Anamnese und Symptomen von Patient*innen und Angehörigen. Diese Methode wurde in 15% der Studien angewandt und ergab nur wenige zusätzliche Fälle; m=Obduktionsberichte/rechtsmedizinische Gutachten. ‡ Verbale Autopsie, d.h. die Befragung von engen Familienangehörigen, um Informationen zu den Todesumständen von Patient*innen zu erhalten, z.B. bei plötzlichem Tod oder uneindeutigem Totenschein. In einigen Fällen wurden Hausärzt*innen kontaktiert oder Hausbesuche abgestattet. Diese Methode wird v.a. in Entwicklungs- und Schwellenländern verwendet, da dort zuverlässige Sterberegister oder Todesursachendatenbanken fehlen^{132, 133} und wird daher für die Durchführung von populationsbasierten Studien in solchen Gebieten akzeptiert.⁸⁸ ¶ Keine genaue Angabe der CT Rate, sondern Anteil von CT und/oder MRT und/oder Obduktion. § Cerebrale Bildgebungsrate von Patient*innen mit SAB, nicht mit Schlaganfällen allgemein. Bei einer cerebralen Bildgebungsrate >90% galt der diagnostische Nachweis der Studie als exzellent. || Cerebrale Bildgebungsrate oder diagnostische Kriterien unbekannt, aber Einschluss der Studie nach interner Diskussion. †† CT war ab 1992 verfügbar, vor 1992 wurden alle Patient*innen mit LP oder Obduktion diagnostiziert. ** Diagnostische Kriterien, außer CT: Einschlusskriterium war eine cerebrale Bildgebungsrate von mind. 80% oder mind. A oder B. A=Lumbalpunktion; B=Obduktion; C=Angiographie; D=MRT; E=Operation; F=WHO Definition für Schlaganfall/SAB angegeben. ‡‡ Studie in alters- und geschlechtsspezifischer Subgruppenanalyse eingeschlossen (n=34). Zusätzlich wurden drei in der Tabelle nicht aufgelistete Studiengebiete in die Subgruppenanalysen eingeschlossen: Takashima, Japan (4 Studienzeiträume)¹⁰⁵, Arcadia, Griechenland¹³⁴ und die ACROSS-Studie¹³⁵. CI=Konfidenzintervall, py=person-years, CT=Computertomographie, SAB=Subarachnoidalblutung. **Anmerkung: Fallfindungsmethoden und diagnostische Kriterien wurden nur aufgelistet, wenn diese explizit von den Studienautor*innen beschrieben wurden, dies bedeutet, dass einige Studien weitere Kriterien oder Methoden beinhalten können, die nicht beschrieben wurden.**

Studienpopulation	Studiengebiet	Jahresmitte	Personenjahre	Anzahl SAB	Inzidenz pro 100.000 py (95% CI)	Fallfindungsmethoden †	CT Rate [%]	Diagnostische Kriterien **
Rochester A ¹³⁶	USA	1955	331.081	29	8,8 (6,1-12,6)	adhjm	0	AB
Rochester B ¹³⁶	USA	1965	451.611	52	11,5 (8,8-15,1)	adhjm	0	AB
Frederiksberg A ¹³⁷	Dänemark	1972	197.542	13	6,6 (3,8-11,3)	abe	0	ABCF
Espoo A ¹³⁸	Finnland	1972	226.200	42	18,6 (13,7-25,1)	ae	0	BF
Rochester C * ¹³⁶	USA	1975	543.561	61	11,2 (8,7-14,4)	adhjm	58 ¶	ABD
Shibata ‡‡ ¹³⁹	Japan	1977	225.564	31	13,7 (9,7-19,5)	abjm	0	ABCF
Söderhamn A ¹⁴⁰	Schweden	1977	96.690	13	13,5 (7,8-23,2)	abdem	1	ABF

Tilburg ‡‡ ¹⁴¹	Niederlande	1979	302.712	24	7,9 (5,3-11,8)	abdeij	58	ABCF
Kuopio ¹⁴²	Finnland	1979	159.033	24	15,1 (10,1-22,5)	abeim	8	ABC
Espoo B ¹³⁸	Finnland	1979	273.700	33	12,1 (8,6-17,0)	ae	11	BF
Auckland A * ¹⁴³	Neuseeland	1982	1.658.908	148	8,9 (7,6-10,5)	abeim	61 §	ABCEF
Lund-Örup A ¹³¹	Schweden	1984	474.777	28	5,9 (4,1-8,5)	im	89 §	AB
Israel Norden ¹⁴⁴	Israel	1984	600.000	85	14,2 (11,5-17,5)	adej	21	ABC
Oxford A ¹⁴⁵	Vereinigtes Königreich	1984	420.000	33	7,9 (5,6-11,1)	abejm	64 §	AB
Nordkarelien * ¹⁴⁶	Finnland	1984	1.890.000	407	21,5 (19,5-23,7)	aim	41 §	ABCF
Kopenhagen ¹⁴⁷	Dänemark	1984	315.168	49	15,6 (11,8-20,6)	ak		ABDEF
Söderhamn B ¹⁴⁰	Schweden	1985	92.208	10	10,9 (5,8-20,2)	abdem	37	ABF
Rochester D * ¹³⁶	USA	1985	617.554	43	7,0 (5,2-9,4)	adhjm	85 ¶	ABD
Izumo Stadt A * ‡‡ ¹⁴⁸	Japan	1985	807.490	170	21,1 (18,1-24,5)	ai	98,8 §	ABCE
Umbrien ¹⁴⁹	Italien	1988	147.654	15	10,2 (6,1-16,9)	abej	60	A
King County * ¹⁵⁰	USA	1988	2.800.000	171	6,1 (5,3-7,1)	befjm	97 §	ACE
Aostatal A ^{110, 151}	Italien	1989	114.325	6	5,3 (2,4-11,7)	abdefhijkm	82	ABCDF
Frederiksberg B ¹⁵²	Dänemark	1990	85.611	2	2,3 (0,6-9,3)	abde	74	AF
Perth A ‡‡ ¹⁵³	Australien	1990	208.062	18	8,7 (5,5-13,7)	abcdefijkm	74 ¶	ABDF

Espoo C ¹³⁸	Finnland	1990	269.608	39	14,5 (10,6-19,8)	aeh	60	BF
Asturien Osten ¹⁵⁴	Spanien	1991	417.033	28	6,7 (4,6-9,7)	bj	85,7 §	F I I
Belluno †† ¹⁵⁵	Italien	1992	211.389	12	5,7 (3,2-10)	abefjk	90	ABF
Novosibirsk ¹⁵⁶	Russland	1992	158.234	14	8,9 (5,2-14,9)	abehijm	0 ††	BC
Ahmadi ¹⁵⁷	Kuwait	1992	873.597	4	0,5 (0,2-1,2)	ab	100	AF
Auckland B * ¹⁵⁸	Neuseeland	1992	1.890.738	163	8,6 (7,4-10,1)	aei	95 §	ABCE
Schweden Norden * ¹⁵⁹	Schweden	1993	8.212.800	1.547	18,8 (17,9-19,8)	abkh	86,7 §	ABCF
Shimokita * ¹⁶⁰	Japan	1993	899.910	201	22,3 (19,5-25,7)	ai	100 §	AC
Dijon * ¹⁶¹	Frankreich	1995	3.303.036	86	2,6 (2,1-3,2)	abfhjk	95,3 §	ACDF
Perth B ⁹²	Australien	1995	136.095	5	3,7 (1,5-8,8)	abdfhjk	78,4 ¶	BCDF
Manhattan Norden * ¹⁶²	USA	1995	571.700	53	9,3 (7,1-12,1)	bdefghijklm	100 §	ABCE
Izumo City B * †† ¹⁴⁸	Japan	1995	763.686	188	24,6 (21,3-28,4)	ai	98,4 §	ABCE
Malmö †† ¹⁶³	Schweden	1995	2.674.144	197	7,4 (6,4-8,5)	abde	89	ABF
Erlangen †† ¹⁶⁴	Deutschland	1995	202.900	12	5,9 (3,4-10,4)	abdejk	97	DF
L'Aquila * †† ¹⁶⁵	Italien	1996	1.488.225	118	7,9 (6,6-9,5)	abcdefghjkm	96,6 §	ABCDF
Takashima ¹⁶⁶	Japan	1996	887.216	190	21,4 (18,6-24,7)	aehijk	89,6	DF
Schweden Süden ¹⁶⁷	Schweden	1996	1.141.752	106	9,3 (7,7-11,2)	a	100 §¶	ABCF

Melbourne A †† ¹⁶⁸	Australien	1996	133.816	12	9,0 (5,1-15,8)	bdg	91 ¶	ABF
London Süden A ¹⁶⁹	Vereinigtes Königreich	1996	938.132	77	8,2 (6,6-10,3)	abefij	88 ¶	ABF
Valentia †† ¹⁷⁰	Italien	1996	179.186	12	6,7 (3,8-11,7)	abdejk	96	BF
Aostatal B ¹⁷¹	Italien	1997	118.723	14	11,8 (7,0-19,9)	abdej	97 ¶	ABCDF
Melbourne B †† ¹⁷²	Australien	1998	613.262	56	9,2 (7,1-11,9)	abcdefghijkl	88,7 ¶	ABDF
Martinique ¹⁷³	Karibik	1998	360.000	20	5,6 (3,6-8,6)	abeijk	92,8	F II
Kumamoto * ¹⁷⁴	Japan	1998	9.300.000	2.115	22,7 (21,8-23,7)	bj	100 §	ACDE
Porto ländlich ¹¹⁵	Portugal	1999	74.178	6	8,1 (3,6-18)	abdefhijklm	96	ABCF
Porto städtisch ¹¹⁵	Portugal	1999	172.046	17	9,9 (6,1-15,9)	abdefhijklm	97,4	ABCF
Örebro ¹⁷⁵	Schweden	1999	123.503	11	8,9 (4,9-16,1)	abdefkm	84	ABF
Schottland ¹⁷⁶	Vereinigtes Königreich	1999	212.708	23	10,8 (7,2-16,3)	abfl	90,6	BF
Perth C ⁹²	Australien	2000	143.417	12	8,4 (4,8-14,7)	abdfhjk	89,1 ¶	BCDF
Sizilianisch-äolisches Archipel ¹⁰⁶	Italien	2000	40.293	1	2,5 (0,4-17,6)	abehjk	82,2	F II
Aconcagua-Tal * †† ¹⁷⁷	Chile	2001	688.824	33	4,8 (3,4-6,7)	beghikm	61 §	ABCE
Acquaviva, Apulien †† ¹⁷⁸	Italien	2001	77.470	3	3,9 (1,3-12,0)	abdehjk	100 §¶	ACDF
Lund-Örup B ¹¹¹	Schweden	2001	234.505	17	7,3 (4,5-11,7)	abdehjk	II	ABDF
London Süden B ¹⁷⁹	Vereinigtes Königreich	2001	1.780.038	94	5,3 (4,3-6,5)	abefghkl	89,8 ¶	ABDF

Iquique †† ¹⁸⁰	Chile	2001	396.311	15	3,9 (2,3-6,3)	abdefgh	91	AB
Auckland C †† ¹⁸¹	Neuseeland	2002	897.882	87	9,7 (7,9-12,0)	abdegiklm	91,1 ¶	ABDF
Barbados ¹⁸²	Karibik	2002	478.136	13	2,7 (1,6-4,7)	abefghjklm	95,4 ¶	ABDF
Tartu ¹⁰⁸	Estland	2002	202.244	18	8,9 (5,6-14,1)	abehjm	90	BF
Tbilisi †† ¹⁸³	Georgien	2002	140.940	23	16,3 (10,8-24,6)	achijl	78 §	AF
Matão †† ¹⁸⁴	Brasilien	2004	75.053	1	1,3 (0,2-9,5)	abdefhjk	100 §	ABF
Oxford B OXVASC * †† ⁸⁷	Vereinigtes Königreich	2005	546.636	38	7,0 (5,1-9,6)	abcefijkm	94,7 §¶	ABCF
Joinville A †† ¹⁸⁵	Brasilien	2005	974.094	55	5,7 (4,3-7,4)	abefhijkl	93,1	ACF
Mumbai ⁹¹	Indien	2005	313.722	14	4,5 (2,6-7,5)	abdefghil	89,2	BF
IBERICTUS ¹⁸⁶	Spanien	2006	1.440.979	59	4,1 (3,2-5,3)	abjk	99,1	F II
Dublin ¹⁸⁷	Irland	2006	294.529	26	8,8 (6,0-13,0)	abdefhijkm	93,8 ¶	ABDF
Ludwigshafen ¹⁸⁸	Deutschland	2006	335.812	17	5,1 (3,2-8,1)	abcdehijk	97,7	AF
Präfektur Iwate Norden †† ¹⁸⁹	Japan	2006	1.176.400	328	27,9 (25,0-31,0)	bdeh	99 ¶	DF
Aostatal C †† ¹⁰⁷	Italien	2006	625.515	44	7,0 (5,2-9,5)	abdefhijkm	93	ABDF
Mashhad (MSIS) †† ¹⁹⁰	Iran	2007	450.229	15	3,3 (2,0-5,5)	abdeghijkl	98,4 ¶	ABF
Island ¹⁹¹	Island	2008	238.984	23	9,6 (6,4-14,5)	bdefk	97 ¶	DF
Varaždin †† ¹⁹²	Kroatien	2008	368.230	30	8,2 (5,7-11,7)	abdefhijkm	87	ABCDF

Durango (BASID) ‡‡ ¹⁹³	Mexiko	2008	247.665	20	8,1 (5,2-12,5)	aejk	89,5 ¶	ABDF
Udine ¹¹⁶	Italien	2008	306.624	25	8,2 (5,5-12,1)	abcdefghijkl	97,3	DF
Baotou * ‡‡ ¹⁹⁴	China	2010	3.652.384	226	6,2 (5,4-7,1)	aefhikm ‡	97 §	ABCD
Adelaide ¹⁹⁵	Australien	2010	148.028	7	4,7 (2,3-9,9)	abcdefghj	95	DF
Insel Lesbos ¹⁰⁹	Griechenland	2010	86.436	5	5,8 (2,4-13,9)	abefhijm	92,4 ¶	BDF
Adelaide ländlich ¹¹³	Australien	2010	192.072	5	2,6 (1,1-6,3)	abcdefghj	100 §	F ¶
Akure, Ondo ‡‡ ¹¹⁷	Nigeria	2011	491.033	20	4,1 (2,6-6,3)	abeghijkl	¶	F ¶
Joinville B ¹¹²	Brasilien	2012	1.073.318	52	4,8 (3,7-6,7)	abefhijk	99	ACF
Tandil ‡‡ ¹¹⁴	Argentinien	2014	261.180	17	6,5 (4,1-10,5)	befghjkm ‡	94,3	ABF

3.2 Analysen zu Studiengengebieten und Entwicklungstendenz

Die Analysen ergaben eine weltweite SAB Inzidenz für 1980 und 2010 von jeweils 10,2 (95% CI: 8,4-12,5) und 6,1 (95% CI: 4,9-7,5) pro 100.000 Personenjahre. Die SAB Inzidenz ist zwischen 1955 und 2014 weltweit um 1,7% (95% CI: 0,6-2,8) pro Jahr gesunken. Insgesamt hat die SAB Inzidenz weltweit zwischen 1980 und 2010 um 40% abgenommen. Einen Überblick der länder- und kontinentspezifischen Inzidenzen gibt **Abbildung 3.2** in Form eines Forest-Plots.

45 Studienzeiträume aus Europa^{87, 106-111, 115, 116, 131, 137, 138, 140-142, 145-147, 149, 151, 152, 154, 155, 159, 161, 163-165, 167, 169-171, 175, 176, 178, 179, 183, 186-188, 191, 192} entsprachen den Einschlusskriterien. In Europa errechnet sich eine Gesamtinzidenz von 8,3/100.000 py (95% CI: 7,2-9,5), die zwischen 1972 und 2010 um 1,7% pro Jahr (95% CI: 0,4-3,1) abgenommen hat (**Tabelle 3.3**). Von den 45 Studienzeiträumen stammen fünf^{138, 142, 146} aus Finnland. Die Gesamtinzidenz in Finnland beträgt 16,6/100.000 py (95% CI: 13,4-20,5), hier war zwischen 1972-1990 keine Veränderung im zeitlichen Verlauf messbar. Nach 1990 fanden sich keine finnischen populationsbasierten Studien zur SAB Inzidenz, die den Einschlusskriterien entsprechen, sodass kein langfristiger Verlauf beobachtet werden konnte. Insgesamt hat die Inzidenz in Europa zwischen 1980 und 2010 um 40,6% abgenommen.

Aus Asien wurden 13 Studienzeiträume^{91, 139, 144, 148, 156, 157, 160, 166, 174, 189, 190, 194} eingeschlossen. Die Gesamtinzidenz beträgt 10,4/100.000 py (95% CI: 5,9-18,6), und ist um 2,0% pro Jahr (95% CI: -3,9-7,9) seit 1977 gesunken. Zwischen 1980 und 2010 hat die Inzidenz in Asien um 46,2% abgenommen. Die Inzidenz in Japan^{139, 148, 160, 166, 174, 189} beträgt 22,5/100.000 py (95% CI: 20,3-24,9) für alle sieben Studienzeiträume. In Japan hat die Inzidenz um 1,6% pro Jahr (95% CI: 0,8-2,3) seit 1977 zugenommen und über den Zeitraum von 1980 bis 2010 um 59,1% zugenommen. Für die restlichen sechs Studien aus Asien ohne Japan^{91, 144, 156, 157, 190, 194} beträgt die Gesamtinzidenz 4,3/100.000 py (95% CI: 0,5-36,4), diese ist seit 1984 um 1,3% pro Jahr (95% CI: -7,2-9,8) gesunken.

Für sieben Studienzeiträume aus Nordamerika^{136, 150, 162, 193} beträgt die Gesamtinzidenz 8,5/100.000 py (95% CI: 7,1-10,2), und seit 1955 ist sie um 0,7% pro Jahr (95% CI: -0,4-1,8) gesunken. Insgesamt hat die Inzidenz in Nordamerika zwischen 1980 und 2010 um 20% abgenommen.

Aus Australien/Neuseeland konnten 10 Studienzeiträume^{92, 113, 143, 153, 158, 168, 172, 181, 195} eingeschlossen werden. Die Inzidenz für alle Studienzeiträume liegt bei 8,5/100.000 py (95% CI: 7,8-9,3), und ist um 0,8% pro Jahr (95% CI: -0,3-1,8) seit 1982 gesunken.

In Süd-/Mittelamerika wurden 8 Studienzeiträume^{112, 114, 173, 177, 180, 182, 184, 185} identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Gesamtinzidenz beträgt 4,8/100.000 py (95% CI: 4,1-5,6), und die Inzidenz ist um 1,4% pro Jahr (95% CI: -1,5-4,3) seit 1998 angestiegen.

In Afrika beträgt die aktuelle Inzidenz 4,1/100.000 py (95% CI: 2,6-6,3), hier konnte keine zeitliche Entwicklung der Inzidenz berechnet werden, da nur eine afrikanische Studie aus Nigeria¹¹⁷ vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

Die genauen Werte für die absolute Inzidenz mit 95% Konfidenzintervall, kalkulierte Inzidenz für die Zeitpunkte 1980 und 2010, Entwicklungstendenz sowie das relative Risiko (RR) für alle Regionen sind in **Tabelle 3.3** wiedergegeben.

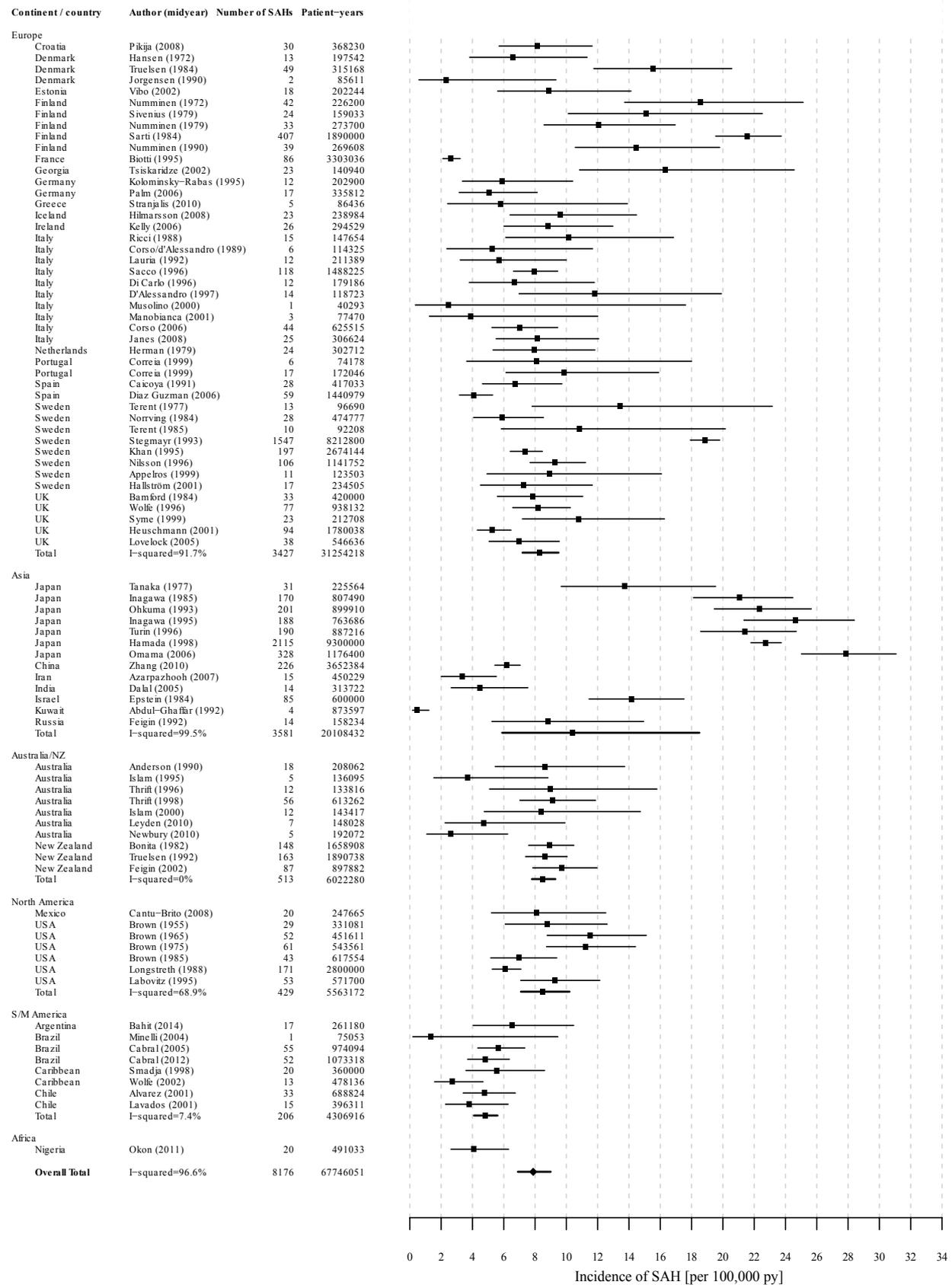


Abb. 3.2 Forest-Plot aller Studien mit zugehöriger roher Inzidenz, sortiert nach Kontinenten und Ländern

Die Sortierung erfolgt nach Anzahl der Personenjahre der Kontinente in absteigender Reihenfolge und innerhalb der Kontinente in alphabetischer Reihenfolge. py=person-years. Aus: Etninan N, Chang HS et al., JAMA Neurology 2019, modifiziert und nachgedruckt mit Genehmigung von JAMA Neurology © 2019, American Medical Association

Tabelle 3.3 SAB Inzidenz, zeitliche Entwicklungstendenz und Relatives Risiko nach Regionen

*SAB Inzidenz in Finnland basiert auf Studien mit einer Jahresmitte-Spannweite 1972-1990. #Die Inzidenz in Europa ohne Finnland dient als Referenz für das RR in Finnland. Für alle anderen Regionen dient Europa inklusive Finnland als Referenz. §Ein negatives Vorzeichen bedeutet einen Rückgang. CI=Konfidenzintervall, py=person-years, NA=nicht anwendbar, ND=keine Daten.

Geografische Region	Anzahl Studienzeiträume	Gesamtinzidenz pro 100.000 py (95% CI)	I ² [%]	Relatives Risiko (RR) der Gesamtinzidenz (95% CI)	Entwicklungstendenz			
					Zeitspanne der Jahresmitte	Inzidenz 1980 pro 100.000 py (95% CI)	Inzidenz 2010 pro 100.000 py (95% CI)	Jährliche Veränderung in % (95% CI) §
Weltweit	84	7,9 (6,9-9,0)	96,6	NA	1955-2014	10,2 (8,4-12,5)	6,1 (4,9-7,5)	-1,7 (-2,8- -0,6)
Europa gesamt	45	8,3 (7,2-9,5)	91,7	1 (Referenz)	1972-2010	10,6 (8,5-13,3)	6,3 (4,9-8,1)	-1,7 (-3,1- -0,4)
Europa (ohne Finnland)	40	7,5 (6,6-8,6)	87,6	1 (Referenz)#	1972-2010	8,4 (6,4-11,1)	6,9 (5,4-8,8)	-0,7 (-2,2-0,8)
Finnland	5	16,6 (13,4-20,5)*	65,8	2,13 (1,48-3,05)#	1972-1990	16,6 (13,4-20,6)	ND	-0,1 (-3,5-3,5)
Asien gesamt	13	10,4 (5,9-18,6)	99,5	1,36 (1,0-1,92)	1977-2010	14,3 (4,9-41,5)	7,7 (2,8-21,7)	-2,0 (-7,9-3,9)
Asien (ohne Japan)	6	4,3 (0,5-36,4)	95,5	0,57 (0,37-0,89)	1984-2010	5,5 (0,9-32,2)	3,7 (0,1-13,3)	-1,3 (-9,8-7,2)
Japan	7	22,5 (20,3-24,9)	78,5	2,64 (1,79-3,86)	1977-2006	17,6 (15,4-20,1)	28,0 (25,3-31,0)	+1,6 (0,8-2,3)
Australien/ Neuseeland	10	8,5 (7,8-9,3)	0	0,87 (0,71-0,85)	1982-2010	9,4 (0,8-11,0)	7,4 (6,0-9,2)	-0,8 (-1,8-0,3)
Nordamerika	7	8,5 (7,1-10,2)	68,9	0,70 (0,64-0,78)	1955-2008	8,6 (7,2-10,1)	6,9 (4,8-10,0)	-0,7 (-1,8-0,4)
Süd- /Mittelamerika	8	4,8 (4,1-5,6)	7,4	0,53 (0,35-0,82)	1998-2014	3,3 (1,6-7,1)	5,1 (4,2-6,1)	+1,4 (-1,5-4,3)
Afrika	1	4,1 (2,6-6,3)	NA	0,49 (0,16-1,48)	2011	NA	NA	NA

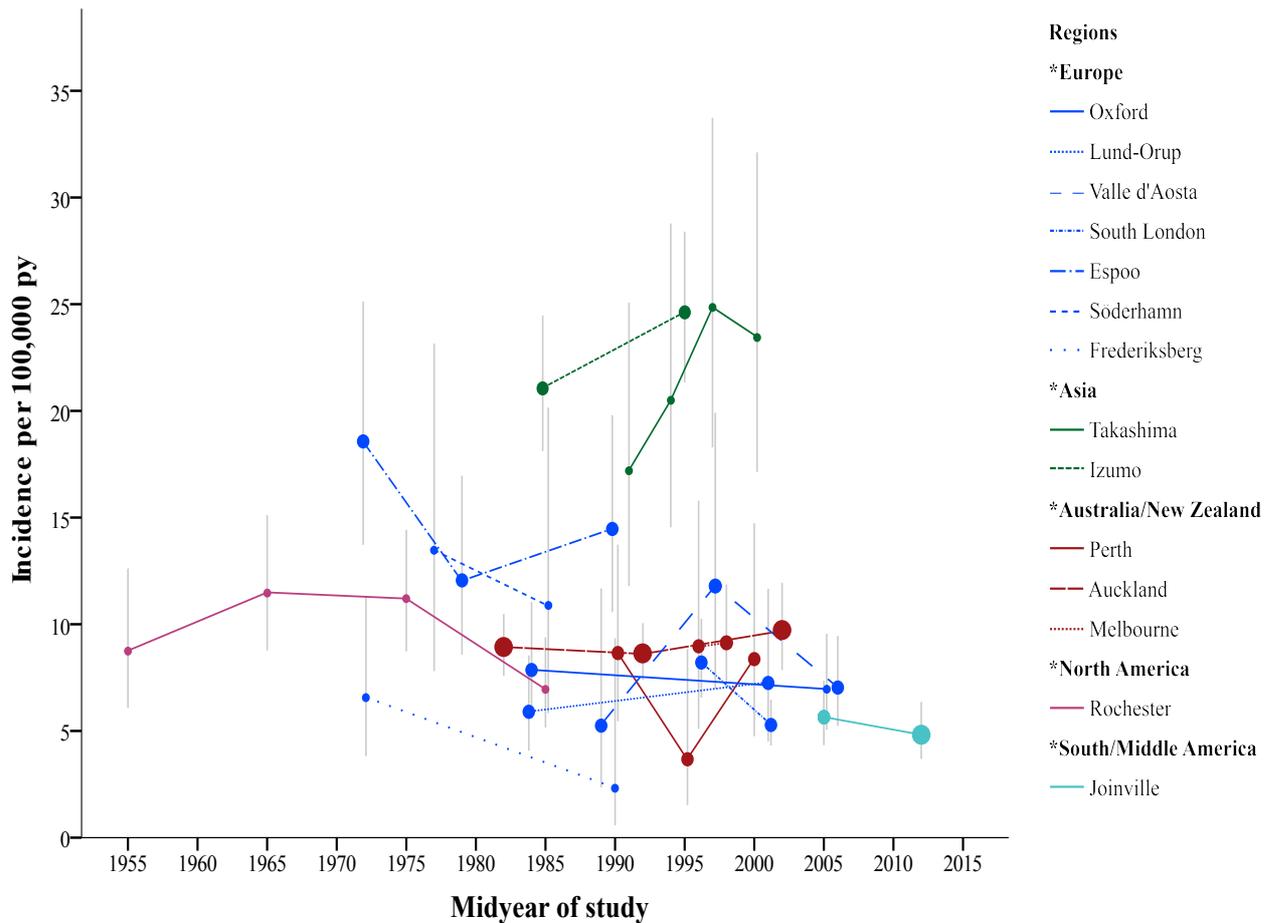


Abb. 3.3 SAB Inzidenz mit regionaler Entwicklungstendenz

Die Studiengebiete sind farblich nach Kontinenten aufgeteilt. Die Größe des Kreises ist proportional zur Populationsgröße (klein=unter 50.000, mittel=50.000-100.000, groß=über 100.000). Die grauen Balken stellen die 95% Konfidenzintervalle der SAB Inzidenz dar. py=person-years.

Aus: Etminan N, Chang HS et al., *JAMA Neurology* 2019, modifiziert und nachgedruckt mit Genehmigung von *JAMA Neurology* © 2019, American Medical Association

Abbildung 3.3 zeigt die SAB Inzidenz für 14 Studiengebiete, in denen die gleiche Studienpopulation in mehreren aufeinanderfolgenden Studienzeiträumen untersucht wurde. Die Studienpopulationen sind mit unterschiedlichen Linienarten dargestellt, die Größe der Kreise ist proportional zur Populationsgröße. Aus der Abbildung kann die zeitliche Entwicklung der Inzidenz sowie die regionale Variabilität abgelesen werden: In den meisten Regionen sinkt die Inzidenz im zeitlichen Verlauf, während die Inzidenz in den japanischen Studienpopulationen^{105, 148} zunimmt.

Eine Sensitivitätsanalyse mit 40 Studien^{87, 107-109, 112-116, 148, 150, 155, 157, 158, 160-162, 164, 165, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 176, 178, 180-182, 184-191, 194, 195}, die eine cerebrale Bildgebungsrate von mindestens 90% aufweisen, zeigt einen statistisch nicht signifikanten jährlichen Rückgang der SAB Inzidenz um 2,1% (95% CI: -1,0-

5,0). Aufgrund der niedrigen Varianz der CT Rate in den eingeschlossenen Studien wurde von einer Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der Bildgebungsrate und SAB Inzidenz abgesehen.

3.3 Alters- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen zu Studiengebieten und Entwicklungstendenz

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die alters- und geschlechtsspezifischen Analysen. 29 Studien (34 Studienzeiträume)^{87, 105, 107, 114, 117, 134, 135, 139, 141, 148, 153, 155, 163-165, 168, 170, 172, 177, 178, 180, 181, 183-185, 189, 190, 192-194} beschreiben alters- und geschlechtsspezifische SAB Inzidenzen für 2.133 SAB Fälle in 17.029.016 Personenjahren. Die Studien stammen aus 18 Ländern und sechs Kontinenten. In den alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen beträgt die globale Inzidenz 10,3/100.000 py (95% CI: 9,0-11,9), I^2 beträgt insgesamt 86,3%.

Tabelle 3.4 Regionale rohe SAB Inzidenz und alters- und geschlechtsabhängiges RR mit 95% Konfidenzintervall
RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, py=person-years

	Global (34 Studienzeiträume)	Europa (12 Studienzeiträume)	Japan (8 Studienzeiträume)
Inzidenz/100.000 py (95% CI)	10,3 (9,0-11,9) $I^2=86,3\%$	11,6 (9,8-13,7) $I^2=38,1\%$	21,1 (16,4-27,1) $I^2=91,0\%$
Männer	RR (95% CI)		
0-24 Jahre	0,03 (0,01-0,07)	--	--
25-44 Jahre	0,32 (0,21-0,50)	0,47 (0,20-1,12)	0,37 (0,25-0,56)
45-54 Jahre	Referenz	Referenz	Referenz
55-74 Jahre	1,24 (0,86-1,78)	1,26 (0,79-2,03)	1,12 (0,82-1,53)
≥75 Jahre	1,54 (1,03-2,32)	1,51 (0,87-2,60)	1,16 (0,77-1,74)
Frauen	RR (95% CI)		
0-24 Jahre	0,05 (0,02-0,11)	--	0,02 (0,00-0,08)
25-44 Jahre	0,32 (0,21-0,49)	0,51 (0,22-1,22)	0,25 (0,16-0,39)
45-54 Jahre	0,98 (0,64-1,50)	0,84 (0,45-1,57)	0,82 (0,57-1,19)
55-74 Jahre	1,52 (1,06-2,17)	1,51 (0,95-2,40)	1,61 (1,20-2,16)
≥75 Jahre	2,38 (1,64-3,45)	1,49 (0,91-2,46)	2,51 (1,83-3,42)

Tabelle 3.4 zeigt, dass das relative Risiko und somit die Inzidenz altersabhängig ansteigt, überwiegend bei Frauen >55 Jahre und unabhängig vom Studiengebiet. Die geschlechts- und altersabhängige Variabilität der Inzidenz ist besonders prominent in Japan, und in Europa im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen⁴ nicht mehr signifikant. Die Altersgruppe der 45-54-jährigen Männer bildet jeweils die Referenz für das Relative Risiko (RR) aller anderen Altersgruppen: Die absolute Inzidenz der Referenzgruppe beträgt global 14,2 (95% CI: 10,4-19,3), in Europa 10,0 (95% CI: 5,5-18,1) und in Japan 33,3/100.000 py (95% CI: 26,8-41,3). In der obersten Zeile der Tabelle ist die Gesamtinzidenz für die jeweilige Region für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammen sowie I^2 als Maß der Heterogenität abzulesen. Die absoluten Inzidenzzahlen für die jeweiligen Altersgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht und Region, sind in **Abbildung 3.4** wiedergegeben.

Während **Tabelle 3.4** das alters- und geschlechtsabhängige relative Risiko im Vergleich zur Referenzgruppe wiedergibt, vergleicht **Tabelle 3.5** die geschlechtsspezifischen Inzidenzen für alle Altersgruppen zusammen global, in Europa und in Japan. Mit dem RR für Frauen gegenüber Männern wird die geschlechtsabhängige Variabilität der Inzidenz veranschaulicht.

Tabelle 3.5 Regionale geschlechtsspezifische Inzidenz und RR Frauen/Männer mit 95% Konfidenzintervall
CI=Konfidenzintervall

	Global (34 Studienzeit- räume)	Europa (12 Studienzeit- räume)	Japan (8 Studienzeit- räume)
SAB Inzidenz (95% CI)			
Frauen	11,5 (9,5–13,9)	12,5 (10,1–15,4)	22,9 (15,7–33,5)
Männer	9,3 (7,7–11,3)	10,7 (8,2–13,9)	19,5 (14,2–26,8)
RR (95% CI)	1,27 (0,98–1,66)	1,1 (0,82–1,48)	1,26 (0,78–2,06)

Die Analyse der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz in der alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppe zeigt einen Rückgang der Inzidenz auf: geschlechtsadjustiert um 2,2% pro Jahr (95% CI: 0,7-3,7) und altersadjustiert um 2,3% pro Jahr (95% CI: 1,2-3,3). Die rückläufige Entwicklungstendenz beträgt für Männer separat berechnet 3,4% pro Jahr (altersadjustiert, 95% CI: 1,9-4,8) und für Frauen 1,3% pro Jahr (altersadjustiert, 95% CI: -0,3-2,8), demnach bleibt der Rückgang der Inzidenz auch nach Aufteilung der Geschlechter bestehen. Für Europa errechnet sich nach Geschlechtsadjustierung eine

Rückgangstendenz um 2,0% pro Jahr (95% CI: -0,1-4,0) und nach Altersadjustierung um 0,7% pro Jahr (95% CI: -1,3-2,7). Diese Tendenz ist verstärkt bei Männern zu beobachten. In Japan zeigt sich sowohl in der nicht adjustierten als auch in der geschlechtsadjustierten Analyse eine signifikante Zunahme der Inzidenz um 4,3% (95% CI: 1,3-7,3) bzw. 4,2% pro Jahr (95% CI: 1,3-7,2). Nach Altersadjustierung ist dieser Trend nicht mehr statistisch signifikant: Hier errechnet sich eine Zunahme um 0,9% pro Jahr (95% CI: -0,6-2,4).

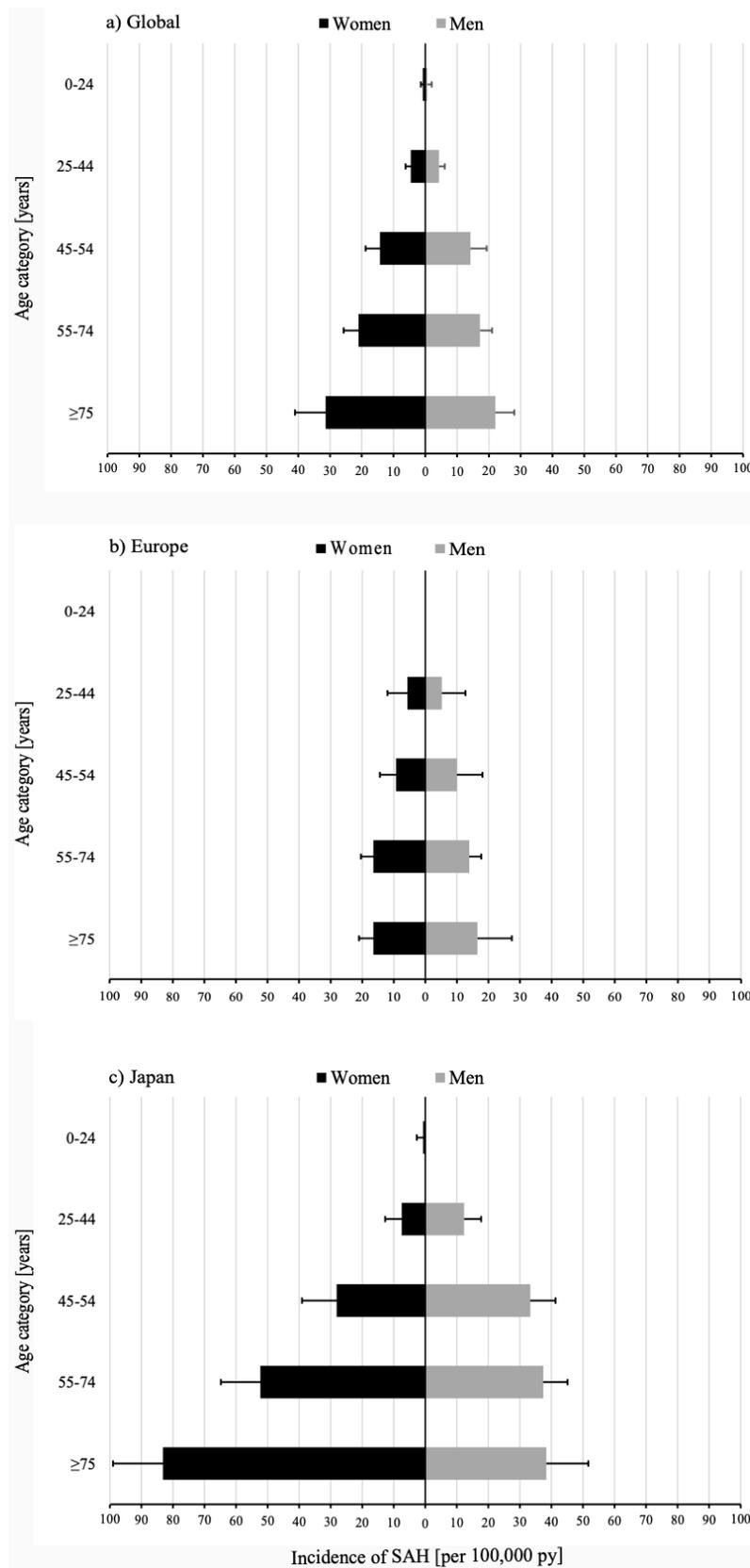


Abb. 3.4 Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen pro 100.000 Personenjahre, regional aufgeteilt: Global, Europa und Japan

Die Fehlerbalken stellen die 95% Konfidenzintervalle dar. py=person-years.

Aus: Etmnan N, Chang HS et al., JAMA Neurology 2019, modifiziert und nachgedruckt mit Genehmigung von JAMA Neurology © 2019, American Medical Association

3.4 Analysen zu Blutdruck und Prävalenz des Rauchens nach Studiengebieten und Entwicklungstendenz

Die Analysen wurden für die 34 Studienzeiträume mit alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen durchgeführt. Der globale systolische Blutdruck beträgt im Mittel 134,9 mmHg (Spannweite 106,4-161,8 mmHg) und der diastolische Blutdruck 79,1 mmHg (Spannweite 65,1-88,1 mmHg). Der Blutdruck wurde analog zur SAB Inzidenz zur besseren Veranschaulichung für zwei repräsentative Zeitpunkte, 1980 und 2010, berechnet: 1980 betrug der globale mittlere systolische Blutdruck 120,4 mmHg (Spannweite 118,6-122,2 mmHg) und der globale mittlere diastolische Blutdruck 70,6 mmHg (Spannweite 69,5-71,6 mmHg), für 2010 ergaben sich für den systolischen Blutdruck im Mittel 114,6 mmHg (Spannweite 112,9-116,3 mmHg) und für den diastolischen Blutdruck im Mittel 70,8 mmHg (Spannweite 69,8-71,7 mmHg).

Die Analyse des zeitlichen Verlaufs des Blutdrucks zwischen 1977-2014, welcher der Zeitspanne der Jahresmitte der 34 Studienzeiträume entspricht, ergab eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um im Mittel 0,19 mmHg (95% CI: 0,14-0,25) pro Jahr, für den diastolischen Blutdruck konnte hingegen keine signifikante Veränderung über die Zeit festgestellt werden (+0,01 mmHg pro Jahr, 95% CI: -0,02-0,04). Zusammenfassend nahm der systolische Blutdruck in den durchgeführten Analysen global im Mittel um knapp 2 mmHg pro Dekade ab.

In Europa beträgt der mittlere systolische Blutdruck 139,9 mmHg (Spannweite 110,7-161,8 mmHg) und der mittlere diastolische Blutdruck 81,5 mmHg (Spannweite 69,2-88,1 mmHg). Der systolische bzw. diastolische Blutdruck verzeichnet in Europa zwischen 1979-2008 eine Abnahme um 0,04 mmHg (95% CI: -0,08-0,15) bzw. 0,04 mmHg (95% CI: -0,03-0,10) pro Jahr. In Japan belaufen sich die Werte für den mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck auf 133,5 mmHg (Spannweite 108,9-158,5 mmHg) und 77,8 mmHg (Spannweite 65,1-85,5 mmHg). Im zeitlichen Verlauf zwischen 1977-2006 nahmen in Japan sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck jährlich um 0,37 mmHg (95% CI: 0,30-0,45) bzw. 0,10 mmHg (95% CI: 0,06-0,14) ab.

Die globale Prävalenz des Rauchens liegt im Mittel bei 19,3% (Spannweite 0,3-72,9%). Auch die Prävalenz des Rauchens wurde für die oben genannten zwei repräsentativen Zeitpunkte berechnet:

1980 betrug die globale Prävalenz 26,5% (Spannweite 22,7-30,3%), 2010 sank sie auf 11,9% (Spannweite 8,4-15,4%). Somit ist weltweit im zeitlichen Verlauf von 1977-2014 eine Abnahme um 0,5% (95% CI: 0,4-0,6) pro Jahr, respektive 5% pro Dekade, zu beobachten.

Die Analysen zum Zusammenhang zwischen SAB Inzidenz und Risikofaktormodifikation ergaben, dass pro mmHg Reduktion systolischen Blutdrucks die globale alters- und geschlechtsadjustierte SAB Inzidenz um 7,1% (95% CI: 5,8-8,4) abnimmt (**Abb. 3.5 A**). Deutlicher zeigt sich diese Entwicklung beim diastolischen Blutdruck: Pro mmHg Reduktion diastolischen Blutdrucks nimmt die alters- und geschlechtsadjustierte SAB Inzidenz um 11,5% (95% CI: 8,8-14,3) ab. Beim Rauchen zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang: Pro Prozent Reduktion der Prävalenz des Rauchens sinkt die globale alters- und geschlechtsadjustierte SAB Inzidenz um 2,4% (95% CI: 1,6-3,3) (**Abb. 3.5 B**). Aufgrund der limitierten Anzahl von Studienzeiträumen mit alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen und der damit verbundenen relativ kleinen Datenmenge konnten keine robusten Analysen zum Zusammenhang zwischen Blutdruck bzw. Prävalenz des Rauchens und SAB Inzidenz getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht durchgeführt werden.

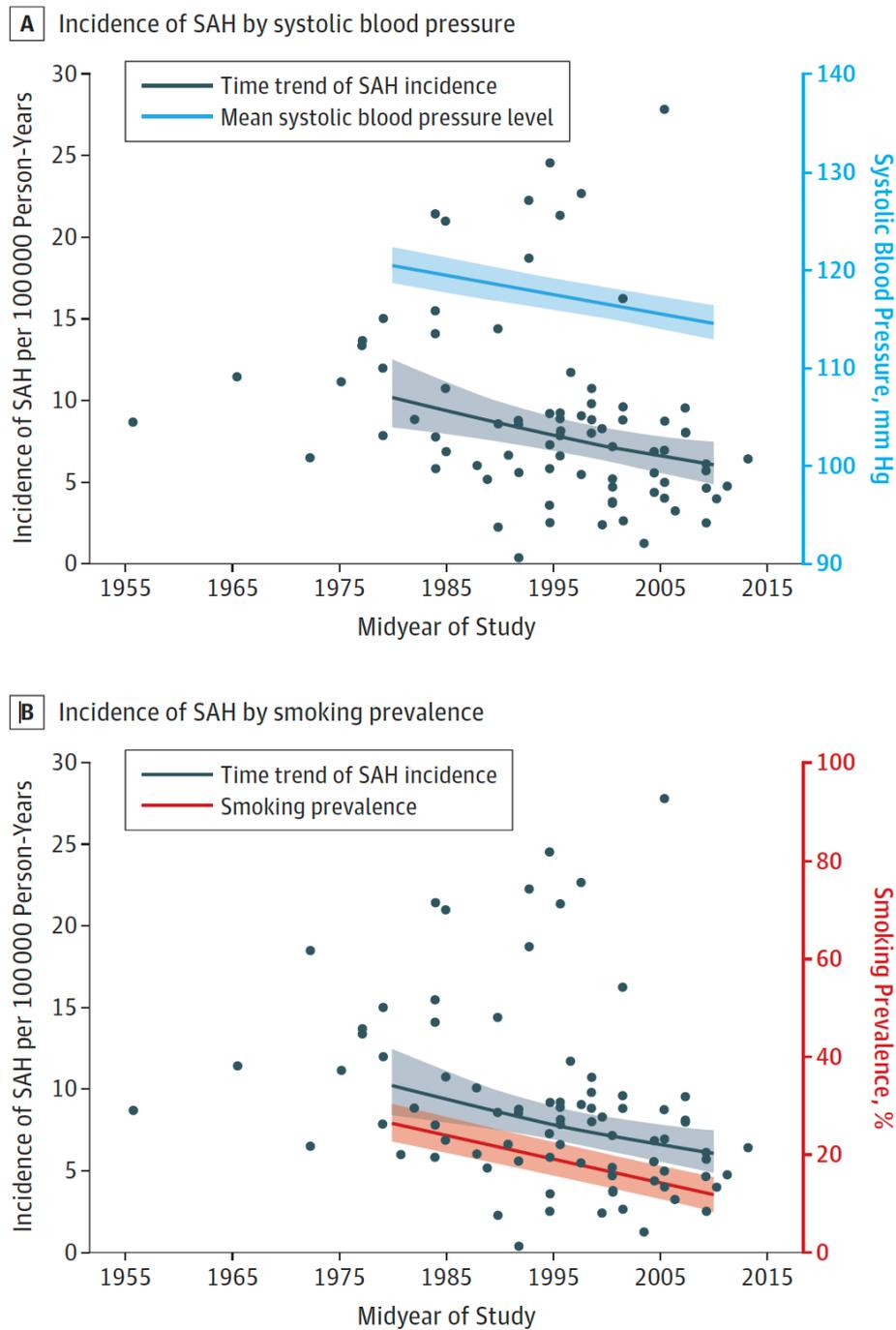


Abb. 3.5 Zusammenhang der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz und des systolischen Blutdrucks und der Prävalenz des Rauchens

Die schwarzen Punkte stellen die jeweilige Inzidenz der eingeschlossenen Studien dar. Die schwarze Linie gibt als Regression die Entwicklung der SAB Inzidenz aller Studien mit kalkulierter Inzidenz für 1980 und 2010 und zugehörigem 95% CI als grauen Bereich wieder. **A** Die blaue Linie gibt die Entwicklung des mittleren systolischen Blutdrucks zwischen 1980 und 2010 mit 95% CI in der alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppe wieder. **B** Die rote Linie gibt die Entwicklung der Prävalenz des Rauchens zwischen 1980 und 2010 mit 95% CI in der alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppe wieder.

Aus: Etmnan N, Chang HS et al., JAMA Neurology 2019, nachgedruckt mit Genehmigung von JAMA Neurology © 2019, American Medical Association

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Inzidenz der Subarachnoidalblutung weltweit zwischen 1980 und 2010 um 40% abgenommen hat. Es finden sich ausgeprägte Unterschiede der Inzidenz abhängig von Alter, Geschlecht, Region, Studienzeitraum und Risikofaktorprävalenz. Regional betrachtet hat die Inzidenz zwischen 1980 und 2010 in Europa um 40,6% abgenommen, in Asien um 46,2% und in Nordamerika um 20%. In Japan hat die Inzidenz über den gleichen Zeitraum um 59,1% zugenommen. Frauen haben global ein 1,3-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Männern, das altersabhängig ansteigt, insbesondere >55 Jahre. Die zeitliche Entwicklung der SAB Inzidenz verläuft parallel zur Entwicklungstendenz der wichtigsten Risikofaktoren: der systolische Blutdruck nimmt global um 2 mmHg pro Dekade ab, die Prävalenz des Rauchens sinkt um 5% pro Dekade. Korreliert ergibt sich pro mmHg Reduktion systolischen Blutdrucks eine Senkung der globalen alters- und geschlechtsadjustierten SAB Inzidenz um 7,1%, pro Prozent niedrigerer Prävalenz des Rauchens sinkt die globale alters- und geschlechtsadjustierte SAB Inzidenz um 2,4%.

Vergleich der globalen Inzidenz

Feigin et al.⁷ konnten 2009 in einer großen Metaanalyse zur weltweiten Schlaganfallinzidenz mit 56 Studien über vier Jahrzehnte einen deutlichen Rückgang der Schlaganfallinzidenz feststellen, jedoch konnte keine zeitliche Veränderung der SAB Inzidenz festgestellt werden. Bei der Entwicklungstendenz zeichnete sich eine Divergenz zwischen einkommensschwachen und einkommensstarken Ländern ab, denn während in einkommensstarken Ländern die Schlaganfallinzidenz um 40% sank, stieg in einkommensschwachen Ländern die Schlaganfallinzidenz im gleichen Zeitraum um 100% an.⁷ Die SAB Inzidenz war in einkommensschwachen Ländern höher (zwischen 4/100.000 py in Chile und 16/100.000 py in Georgien zwischen 2000-2008) als in einkommensstarken Ländern (zwischen 2/100.000 py in Frankreich und 10/100.000 py in Neuseeland zwischen 2000-2008).⁷ Allerdings bezieht sich die Metaanalyse auf Schlaganfälle im Allgemeinen und die Anzahl von Studien mit SAB war gering, sodass die Ergebnisse nicht spezifisch für SAB sind. Hughes et al.¹⁹⁶ haben 2018 in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse über zentralnervöse vaskuläre Läsionen die globale SAB Inzidenz auf 6,67/100.000

Personenjahre beziffert, welche der in der vorliegenden Dissertation berechneten Inzidenz entspricht. Die Metaanalyse, die 58 Studien aus 31 Ländern umfasst, zeigt ebenfalls eine große Varianz der regionalen SAB Inzidenz.¹⁹⁶ Allerdings schließt auch dieses Review andere cerebrale vaskuläre Läsionen außer SAB ein und es erfolgte keine Berechnung der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz.¹⁹⁶

Vergleich der regionalen Inzidenz in Finnland und Japan

Die SAB Inzidenz in Finnland wurde bislang als eine der höchsten weltweit eingestuft.⁴ Korja et al.⁸⁵ konnten in einer rezenten Registerstudie in Finnland mit 6.885 SAB Fällen in 80 Mio. Personenjahren zwischen 1998-2012 einen Rückgang der Inzidenz parallel zur Reduktion der Prävalenz des Rauchens verzeichnen. Für 2010 wurde eine SAB Inzidenz in Finnland von 9,1/100.000 py berechnet.⁸⁵ Somit liegt sie unter der durchschnittlichen Inzidenz älterer finnischer Studien aus der vorliegenden Arbeit und suggeriert einen Rückgang der Inzidenz, aber sie liegt höher als die korrespondierende Inzidenz anderer europäischer Länder für 2010 (6,9/100.000 py). Als Begründung für die höhere regionale Inzidenz wird unter anderem die vergleichsweise hohe Obduktionsrate in Finnland angeführt, die zu einer Überschätzung der Inzidenz in Finnland führen könnte.^{41, 85} Die Studie von Korja et al.⁸⁵ basiert auf Registern, die auf ICD-Diagnosen basieren und somit eine diagnostische Ungenauigkeit beherbergen.^{197, 198} Die Sensitivität von Krankenhausregistern in Finnland wurde mit 89-92% beschrieben, allerdings beziehen sich die Angaben auf allgemeine Diagnosen, sodass sie nicht uneingeschränkt auf SAB übertragen werden können.^{41, 85} Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mit Registerdaten statt prospektiven populationsbasierten Daten wurde die Studie von Korja et al.⁸⁵ von den Analysen der vorliegenden Dissertation ausgeschlossen. Da in der aktuellen Literaturrecherche keine finnische Studie nach 1990 identifiziert werden konnte, die die Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt, konnten keine Analysen zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz in Finnland durchgeführt werden.

Auch die SAB Inzidenz in Japan ist eine der höchsten weltweit.⁴ Dies konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, in der Japan als einzige der untersuchten Regionen eine Zunahme der Inzidenz im zeitlichen Verlauf aufweist. Hierdurch entsteht das weite Konfidenzintervall der zeitlichen Entwicklung der Inzidenz in Asien allgemein, das eine hohe Heterogenität innerhalb Asiens impliziert (Abnahme der Inzidenz um 2,0% pro Jahr, 95% CI: -3,9-7,9).

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die erhöhte Inzidenz in Finnland und Japan: Vlak et al.² konnten keine höhere Prävalenz unrupturierter Aneurysmen in Finnland und Japan als Ursache für die höhere SAB Inzidenz nachweisen, weshalb die Autor*innen auf eine höhere Rupturrate schließen. Greving et al.¹⁴ berichten ein 2,8-faches Rupturrisiko für japanische und ein 3,6-faches Rupturrisiko für finnische Populationen im Vergleich zu anderen europäischen und nordamerikanischen Populationen.

In Japan wird ein sehr proaktives Krankheitsmanagement durchgeführt, sodass im Gegensatz zu anderen Ländern auch Menschen, die vor der Klinikaufnahme versterben, ein CT zur Diagnosesicherung erhalten, wodurch es zu einer höheren Detektionsrate von SAB bei ungeklärter Todesursache kommen könnte.^{4, 6} Japan hat laut Daten der OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) die höchste Dichte an CT und MRT Bildgebungen pro Million Einwohner und die meisten Akutbetten pro 1.000 Einwohner, wodurch es zu einer höheren Diagnostik- und Behandlungsrate kommen kann.¹⁹⁹ Das proaktive Krankheitsmanagement äußert sich auch in der Mortalität der SAB, die in Japan signifikant niedriger als in Europa, den USA und Australien/Neuseeland ist.⁶ Zudem findet sich in Japan eine hohe Anzahl an neurochirurgischen Einrichtungen und berufstätigen Neurochirurg*innen im Vergleich zu Deutschland (ca. 9.700 Neurochirurg*innen in Japan, 2017 versus ca. 2.400 in Deutschland, 2018).^{199, 200} Hieraus ergibt sich eine höhere Dichte von Neurochirurg*innen gemessen an der Bevölkerung, welche wiederum in einer früheren Diagnosestellung und umfangreicheren Behandlung der SAB resultieren könnte.¹⁹⁹ Ein hohes Durchschnittsalter und die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung könnten eine weitere Rolle spielen, allerdings ist auch die altersadjustierte Inzidenz in Japan höher, sodass dies keine alleinige Erklärung bietet.⁴ Weiterhin wird vermutet, dass genetische Risikofaktoren eine Rolle spielen: In einer Metaanalyse in ostasiatischen Populationen konnte ein Risikoallel identifiziert werden, das mit einem signifikant höheren Risiko für intrakranielle Aneurysmen einhergeht, allerdings war die Häufigkeit in japanischen, koreanischen und chinesischen Populationen ähnlich hoch, sodass dies nicht die isoliert hohe Inzidenz in Japan erklärt.^{201, 202}

Für Finnland wurde neben der zuvor genannten höheren Obduktionsrate und methodischen Unterschieden in Studien als Grund für die höhere Inzidenz eine höhere Prävalenz von Risikofaktoren, nämlich Bluthochdruck, Rauchen sowie exzessiver Alkoholabusus, postuliert, allerdings kann dies aufgrund fehlender aktueller prospektiver finnischer Daten nicht nachvollzogen werden.^{85, 203, 204} Der

parallele zeitliche Rückgang der SAB Inzidenz und der Prävalenz des Rauchens könnte ein Indiz für die durch den hohen Nikotinabusus bedingte SAB Inzidenz in Finnland sein.⁸⁵

Es scheint paradox, dass in den vorliegenden Analysen alleinig in Japan die Inzidenz trotz der globalen Abnahme der Risikofaktorprävalenz zugenommen hat. Im weltweiten Vergleich fällt auf, dass der mittlere Blutdruck in Japan leicht vermindert ist (133,5 vs. 134,9 mmHg), während die Prävalenz des Rauchens in Japan wesentlich höher als der globale Durchschnitt liegt (26,1 vs. 19,3%). Dies kann darauf hindeuten, dass das Rauchen einen stärkeren Einfluss auf die SAB Inzidenz als der Bluthochdruck hat. Diese Hypothese stützen auch Feigin et al.⁷, denn Maßnahmen zur Rauchentwöhnung würden im Vergleich zu Maßnahmen zur Blutdrucksenkung eine höhere Latenzzeit aufweisen, womit die Diskrepanz der zeitlichen Entwicklung von SAB und Schlaganfällen erklärt wird, da Maßnahmen zur Blutdrucksenkung einen stärkeren Effekt auf die allgemeine Schlaganfallinzidenz haben. Ergo könnte die in dieser Dissertation berechnete erhöhte Inzidenz in Japan durch die höhere regionale Prävalenz des Rauchens erklärt werden.

Aufgrund limitierter Datenmengen konnten in der vorliegenden Arbeit keine alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen zur Assoziation zwischen SAB Inzidenz und Rauchen nach Regionen durchgeführt werden. Es bleibt letztlich nicht vollständig geklärt, ob die höhere SAB Inzidenz in Japan und Finnland genetisch, durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, das Gesundheitssystem und Krankheitsmanagement, Ernährung und Lebensstil oder Umweltfaktoren bedingt ist.³ Es existieren viele Studien mit teils widersprüchlichen Resultaten, allerdings weisen die meisten Studien methodische Schwächen wie Selektion, retrospektives Studiendesign mit Registerdaten oder Beschränkung auf krankenhausbasierte Fälle auf, sodass weitere methodisch robuste Studien notwendig sind.^{85, 199, 202, 205-210}

Gründe für den Rückgang der globalen SAB Inzidenz

Rückgang der Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass der Rückgang der SAB Inzidenz durch die zeitgleiche Reduktion von Blutdruck und Rauchen bedingt sein kann. Die zugrundeliegende Pathogenese intrakranieller Aneurysmen sowie der Einfluss von Blutdruck und Rauchen wurden eingangs im Kapitel 1.1.2 erläutert. Allerdings konnte aufgrund unzureichender Daten keine Extraktion der

Risikofaktoren aus den jeweiligen Studienpopulationen erfolgen (s. Kapitel 2.3.2), sodass die Daten aus allgemeinen Datenbanken stammen, für den Blutdruck aus der NCD⁹⁸ und für Rauchen aus der GBD⁹⁹ Datenbank. Die Kenntnis der Risikofaktorprävalenz in der Allgemeinbevölkerung, und nicht in der SAB Population, ist jedoch notwendig, um allgemeine Zusammenhänge valide beurteilen zu können, da die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (v.a. Rauchen und Bluthochdruck) bei SAB Patient*innen überdurchschnittlich hoch ist.^{33, 211} Aufgrund des deskriptiven Designs dieser Arbeit und der ungleichen Herkunft der Inzidenz- und Risikofaktordaten können keine Kausalzusammenhänge hergeleitet werden, allerdings deutet die parallele globale Entwicklung der SAB Inzidenz und der zwei entscheidenden Risikofaktoren der SAB – Bluthochdruck und Rauchen – stark darauf hin, dass der Rückgang der SAB Inzidenz in den letzten sechs Dekaden zu einem beträchtlichen Anteil durch die Risikofaktormodifikation hervorgerufen wurde.

Die zuvor genannten rezenten Ergebnisse aus Finnland zeigen innerhalb von zwei Jahrzehnten einen Rückgang der SAB Inzidenz um 24% und der Prävalenz des Rauchens um 30%, insbesondere in der Altersgruppe der 15-17-Jährigen, und bekräftigen somit diese Annahme.⁸⁵ Die Assoziation besteht auch bei Schlaganfällen allgemein: In einer rezenten GBD Studie aus 188 Ländern konnte gezeigt werden, dass 90% der Krankheitslast bei Schlaganfällen durch 17 Risikofaktoren bedingt werden, von denen Bluthochdruck, hoher Body-Mass-Index (BMI), salzreiche und obstarme Ernährung und Rauchen die fünf führenden Faktoren sind.²¹² Weiterhin wurde nachgewiesen, dass die Schlaganfallinzidenz und die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (insbesondere Rauchen und Bluthochdruck) in einkommensschwachen Ländern in den letzten Jahrzehnten durch Westernisierung dieser Regionen angestiegen ist.⁷ Dies deutet auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Risikofaktorprävalenz und der Schlaganfallinzidenz hin.⁷ Populationsbasierte Studien aus Oxford, London und China stellen ebenfalls einen derartigen Zusammenhang her und stützen damit die Arbeitshypothese.^{130, 179, 213}

Prävalenz von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen

Die Abnahme der SAB Inzidenz könnte auch durch eine Abnahme der Prävalenz unrupturierter intrakranieller Aneurysmen (UIA) bedingt sein. Vlcek et al.² konnten jedoch in einer rezenten Metaanalyse mit 68 Studien aus 21 Ländern keine signifikante Veränderung der Prävalenz innerhalb von sieben Jahrzehnten feststellen. Es wurde vielmehr ein Anstieg der jährlichen Prävalenz festgestellt, der jedoch nach

Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten nicht signifikant war.² Weiterhin konnte in Japan, Finnland und weiteren europäischen Ländern eine ähnliche Prävalenz festgestellt werden, sodass die Prävalenz von UIA kein ausschlaggebender Faktor der Inzidenz zu sein scheint.²

Diagnostik von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen

Lange wurde angenommen, dass der Rückgang der SAB Inzidenz auf der Zunahme und Verbesserung der cerebralen Bildgebung (v.a. cCT und cMRT) und der daraus resultierenden vermehrten Detektion und Behandlung unrupturierter, kleinerer Aneurysmen beruht und somit ein Bias vorliegt.²¹⁴ Allerdings wird dies sowohl durch die Ergebnisse von de Rooij et al.⁴ als auch durch die Resultate unserer eigenen Sensitivitätsanalysen widerlegt: Die Entwicklungstendenz nach 1990 war nahezu die gleiche wie nach 1955 und die Sensitivitätsanalysen in Studien mit einer CT Rate >90%, Publikation nach 1985 und Adjustierung für die CT Rate zeigen, dass die Inzidenz in diesen Studien in gleichem Maße wie bei allen Studien abnimmt. Hervorzuheben ist die hohe CT Rate der eingeschlossenen Studien, die im Mittel bei nach 1985 publizierten Studien 90% beträgt. In der Literatur findet sich zwar eine Zunahme der cerebralen Bildgebungsrate um 12% pro Jahr zwischen 1995-2004 und auch eine Zunahme der Detektionsrate von UIA um 15% pro Jahr, aber keine Veränderung der SAB Detektion.²¹⁵ Zudem müsste eine vermehrte Behandlung von UIA messbar sein (s. nächster Abschnitt). Somit ist die Zunahme der cerebralen Bildgebung als maßgebliche Erklärung für den Rückgang der SAB Inzidenz eher unwahrscheinlich.

Therapie von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen

Eine zunehmende und frühere präventive Therapie von UIA könnte zu einer niedrigeren SAB Inzidenz führen. Allerdings scheint dies als alleinige Erklärung unplausibel: Es wird angenommen, dass die Prävalenz von UIA in der adulten Bevölkerung ~3% beträgt, demnach beträgt die weltweite Prävalenz etwa 168 Millionen und davon müssten mindestens 15 Millionen Aneurysmen behandelt werden, um eine Reduktion der Inzidenz um 10% zu erreichen.^{2,3} Umgekehrt für Deutschland würde dies bedeuten, dass bei einer adulten Bevölkerung von ca. 68 Millionen (im Jahr 2019) etwa 2 Millionen Menschen ein UIA beherbergen und davon 200.000 Aneurysmen jährlich behandelt werden müssten, um die Inzidenz um 10% zu senken (Statistisches Bundesamt: Bevölkerung nach Altersgruppen, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste->

altersgruppen.html, Stand 26.03.2021). Berechnungen zufolge werden in Deutschland ca. 10.000 Interventionen an UIA innerhalb eines 5-Jahres Zeitraums durchgeführt, also bei Weitem nicht ausreichend, um hierdurch eine alleinige Reduktion der Inzidenz zu erreichen.²¹⁶

Demographische Faktoren

Zusätzlich ist die Demographie ein entscheidender Faktor der Inzidenz. Eine zunehmende Populationsgröße, z.B. durch eine höhere Lebenserwartung oder vermehrte Migration mit Veränderung der ethnischen Zusammensetzung einer Population, kann zu einer Veränderung der Inzidenz im zeitlichen Verlauf beitragen. Nieuwkamp et al.⁶ beschreiben, dass das Durchschnittsalter der SAB innerhalb von 30 Jahren um zehn Jahre angestiegen ist. Allerdings könnte durch den Einschluss neuerer japanischer Studien mit einer großen Anzahl älterer Patient*innen eine Verzerrung vorliegen.⁶ Es wird eher eine Reduktion der Mortalität durch verbesserte diagnostische und therapeutische Optionen und eine Elimination oder Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen, die in Kombination mit einer gesunkenen Inzidenz zu einem höheren Manifestationsalter führen, vermutet.^{6, 85} Analysen zur Auswirkung von Migration waren in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da die eingeschlossenen Studien keine Angaben zu Migration beinhalten.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die die ethnische Herkunft in Zusammenhang mit SAB oder Schlaganfällen untersuchen. Eine Registerstudie aus London konnte in einer multiethnischen Population ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle bei Schwarzen im Vergleich zu Weißen ermitteln, innerhalb von zehn Jahren nahm die Diskrepanz jedoch ab.¹⁷⁹ Ursächlich für die Diskrepanz wird eine bei Schwarzen nicht vorhandene oder nicht signifikante Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren angenommen, wie sie bei Weißen zu beobachten war.¹⁷⁹ Dieses erhöhte Risiko war für SAB nicht signifikant, allerdings waren die Fallzahlen hierfür gering.¹⁷⁹ Eine prospektive populationsbasierte Studie zu SAB aus Manhattan konnte eine nicht signifikante Risikozunahme für Afroamerikaner*innen und Hispanoamerikaner*innen im Vergleich zu Weißen zeigen.¹⁶² Es werden sowohl soziale Ungleichheiten beim Zugang zu medizinischer Versorgung für ethnische Minderheiten als auch ein „Migrationseffekt“ diskutiert, z.B. hatten Populationen aus der Karibik nach Emigration nach London ein höheres Risiko für Schlaganfälle, inklusive SAB, als Populationen in ihrem Herkunftsland.^{179, 182}

Stärken und Limitationen

Die größte Stärke der vorliegenden Dissertationsarbeit liegt darin, dass sie den bis zum aktuellen Zeitpunkt zeitlich und geographisch umfangreichsten Datensatz zur SAB Inzidenz umfasst und diese Daten ausschließlich aus prospektiven populationsbasierten Studien stammen. Durch die hohe Anzahl der qualitativ hochwertigen Studien mit über 8.000 SAB Fällen in 68 Millionen Personenjahren entstehen schmale Konfidenzintervalle, die für eine hohe Effektstärke stehen. Zudem sichern die Ergebnisse von Studien aus insgesamt 32 Ländern eine hohe externe Validität.

Durch die in der Arbeitsgruppe gemeinsam definierten dezidierten und strikten Einschlusskriterien und Gegenprüfung mit weiteren Datenquellen sollte eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine unzureichende Datenakquise minimiert werden. Außerdem zeigt sich unter den eingeschlossenen Studien wenig Diskrepanz bezüglich der detaillierten Fallfindungsmethoden und qualitativ hochwertigen diagnostischen Kriterien, sodass die detektierte regionale Variabilität der SAB Inzidenz eher nicht auf substanziellen methodischen Unterschieden zwischen den Studien beruht.

Durch die Spannbreite der Studienzeiträume konnte die zeitliche Entwicklung der SAB Inzidenz mit regionaler Variabilität erstmalig mit einem hohen Signifikanzniveau untersucht werden. Weiterhin konnten mithilfe der alters- und geschlechtsspezifischen Daten von 34 Studienzeiträumen Subgruppenanalysen mit Alters- und Geschlechtsadjustierung durchgeführt werden, welche ein genaueres Bild zeichnen und das Risiko für Konfundierungen reduzieren.

Eine weitere große Stärke liegt darin, dass erstmalig mittels einer Metaanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung von zwei entscheidenden Risikofaktoren der SAB – Bluthochdruck und Rauchen – und der Senkung der SAB Inzidenz hergestellt werden konnte. Dies hebt zum einen die Bedeutung der Risikofaktoren der SAB hervor und wirkt sich zum anderen auf die Risikofaktormodifikation aus.

Limitationen

Es wurde ein prospektives populationsbasiertes Studiendesign vorausgesetzt, da es gegenüber einem registerbasierten, retrospektiven Studiendesign eine höhere Qualität der Studiendaten aufweist und die Studienpopulation als repräsentativ für die Gesamtpopulation des Landes angesehen werden kann. Allerdings können innerhalb eines Landes regionale Unterschiede bestehen, welche durch eine definierte

Studienpopulation nicht erfasst werden⁸⁵. Dies kann zu einer fälschlichen Generalisierung der Inzidenz führen. Um dem entgegenzuwirken, wurden Studien, die die gleiche Studienpopulation über mehrere Zeiträume untersucht haben, separat untersucht, um die regionale Entwicklungstendenz spezifischer beurteilen zu können (Kapitel 3.2). Außerdem waren wenig prospektive populationsbasierte Studien aus Afrika sowie bevölkerungsreichen Ländern wie China, Indien und Russland verfügbar, was sich auf die kontinentale und globale Inzidenz auswirken kann.

Weiterhin untersucht eine ökologische Studie wie die vorliegende Arbeit Zusammenhänge auf einer populationsbasierten Ebene, weshalb keine Schlüsse auf individueller Ebene gezogen werden können. Die Arbeit beinhaltet somit ein geringes Konfundierungsrisiko, weshalb adjustierte Regressionsanalysen durchgeführt wurden, um das Risiko zu minimieren. Nichtsdestotrotz muss betont werden, dass die vorliegenden Resultate Assoziationen sind und dass eine Kausalität zwischen der zeitlichen Entwicklung von Blutdruck oder Prävalenz des Rauchens und SAB Inzidenz nur hergeleitet werden kann, wenn hochqualitative und quantitative Daten dieser Risikofaktoren auf einer populationsbezogenen oder individuellen Ebene verfügbar sind.

Ein großes Manko bei der Datenerfassung zu Rauchen besteht darin, dass sich die Definitionen des Rauchens stark unterscheiden und kaum quantitative Daten zur Dauer, Menge oder Art des Tabakkonsums vorliegen^{99, 217}. Die meisten Daten basieren auf subjektiven Angaben der Studienteilnehmer*innen statt auf objektiven Messungen, welches eher zu Unterschätzungen führt²². Die Determinierung des Raucherstatus (z.B. Kettenraucher*innen, Gelegenheitsraucher*innen, ehemalige Raucher*innen, Nichtraucher*innen) und eine objektive Quantifizierung des Rauchens sind für die Risikoabschätzung essenziell, da Rauchen nicht nur das Risiko für SAB, sondern auch für Rezidive und Nachblutungen signifikant erhöht und das Risiko dosisabhängig ansteigt²². Gerade im Hinblick auf die Entwicklung der endovaskulären Versorgung, die im Vergleich zum mikrochirurgischen Clipping eine höhere Nachblutungsrate birgt⁷⁶, ist dies ein wichtiger Aspekt in der Beratung, um z.B. Empfehlungen zu notwendigen Abstinenzzeiten aussprechen zu können²². Es wird vermutet, dass ehemalige Raucher*innen bereits innerhalb eines Jahres nach Abstinenz eine Risikoreduktion erleben und nach etwa fünf Jahren Abstinenz ein vergleichbares Risiko für eine SAB wie Nichtraucher*innen aufweisen^{22, 33}. Es bedarf weiterer

Studien, die objektive Quantifizierungen des Rauchens durchführen und Abstinenzraten bestimmen, um einen langfristigen Effekt auf das Outcome nach SAB zu untersuchen²².

Methodische Limitationen

Erstens wurden nur englischsprachige Studien eingeschlossen, dies könnte zu einem Selektionsbias führen²¹⁸. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass im 21. Jahrhundert bedeutsame populationsbasierte Schlaganfallstudien nicht auf Englisch publiziert werden. In einem aktuellen Review wurde ein derartiger Bias vor allem in der Komplementär- und Alternativmedizin festgestellt²¹⁹. Zudem sollte durch die Auswahl englischsprachiger Studien eine Kohärenz zur vorherigen Arbeit von de Rooij et al.⁴ und eine bessere Reproduzierbarkeit der Arbeit gewährleistet werden.

Zweitens wurde neben PubMed keine weitere Literaturdatenbank durchsucht. Dafür konnte durch die doppelte Literatursuche und Gegenprüfung mit weiteren Quellen ein Versäumnis von Studien minimiert werden. Mehrfache PubMed-Suchen zeigten, dass Studien retrospektiv zu PubMed hinzugefügt werden. Zwar konnten durch die wiederholte Literatursuche drei retrospektiv hinzugefügte Studien identifiziert werden, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige wenige Studien nicht detektiert wurden. In einem dynamischen Gebiet wie der Inzidenzforschung sind regelmäßige Aktualisierungen und rezente Übersichtsarbeiten erforderlich, sodass diese Arbeit den Status quo reflektiert.

Drittens haben nicht alle SAB Patient*innen eine angiographische Diagnosesicherung erhalten, wodurch es zu einer Überschätzung der Inzidenz kommen kann, da auch nicht aneurysmatische Ursachen eingeschlossen sein könnten. Andererseits würde die Restriktion auf angiographisch gesicherte SAB zu einer Unterschätzung der Inzidenz führen, da 10% der Patient*innen außerhalb des Krankenhauses versterben und in der Vor-CT-Ära nur diejenigen eine Angiographie erhielten, die für eine Therapie in Frage kamen. Da 85% der spontanen Subarachnoidalblutung durch rupturierte Aneurysmen hervorgerufen werden, gibt die genannte Inzidenz höchstwahrscheinlich die wahre Inzidenz wieder.

Viertens kann eine Verzerrung der Inzidenz durch unterschiedliche Altersgrenzen der Studien entstehen. So ist die Anzahl der Personenjahre höher, wenn alle Altersgruppen eingeschlossen werden im Vergleich zu Studien, die nur Menschen über 18 Jahre einschließen, und aufgrund der niedrigen SAB Inzidenz in der untersten Altersgruppe kann hieraus eine niedrigere Gesamtinzidenz resultieren. Um

dem entgegenzuwirken, wurden wenn möglich alters- und geschlechtsspezifische Daten extrahiert und entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fünftens ist zu betonen, dass die Effektstärke und Aussagekraft sinken, je kleiner die Berechnungseinheiten sind, d.h. je weniger Studien pro Untersuchungseinheit, desto weniger robust sind die Ergebnisse. Daher sind die kontinentspezifischen Inzidenzen und Entwicklungstendenzen, insbesondere in der alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppe, mit Vorsicht zu betrachten, da es sich um kleine Gruppen mit wenigen Studienzeiträumen handelt.

Ausblick

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Rückgang der globalen SAB Inzidenz und der Reduktion der Risikofaktoren hin, aufgrund des Studiendesigns und limitierter Datenmengen für spezifische Subgruppenanalysen bedarf es jedoch in Zukunft weiterer Studien, die bekannte Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung wie Bluthochdruck und Rauchen, aber auch Alkohol- und Drogenkonsum, auf populationsbasierter und individueller Ebene objektiv und quantitativ erfassen, um die Kausalität zwischen der Entwicklung der Risikofaktoren und der SAB Inzidenz valide untersuchen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung bildet einen kleinen Anteil aller Schlaganfälle, hat aber aufgrund des jungen Erkrankungsalters, der hohen Morbidität und Mortalität sowohl auf individueller als auch gesellschaftlicher Ebene einen erheblichen sozioökonomischen Einfluss. Bekannte Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung sind unter anderem arterielle Hypertonie, Rauchen, Alter und finnische oder japanische Herkunft. Kürzlich mehren sich Publikationen zu einer Abnahmetendenz der globalen Inzidenz, allerdings herrschen widersprüchliche Aussagen und es existiert keine rezente systematische Übersichtsarbeit zur globalen Inzidenz der Subarachnoidalblutung.

Anhand einer systematischen Literaturrecherche in PubMed mit strikten Einschlusskriterien wurden prospektive populationsbasierte Studien zur Inzidenz der Subarachnoidalblutung für einen Zeitraum von Januar 1960 bis März 2017 identifiziert. Mittels uni- und multivariater Regressionsanalysen wurde die aktuelle globale und regionale Inzidenz determiniert, der Einfluss von Geschlecht, Alter, Region und zeitlicher Entwicklung und ein möglicher Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der Inzidenz und der Risikofaktoren Bluthochdruck und Rauchen untersucht.

In dieser bis dato jüngsten und ausgedehntesten Übersichtsarbeit zur globalen Inzidenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung mit 8.176 Fällen in 67.746.051 Personenjahren aus 32 Ländern und sechs Kontinenten konnte ein deutlicher Rückgang der globalen Inzidenz innerhalb der letzten 60 Jahre festgestellt werden. Die globale Inzidenz für alle Studienzeiträume beträgt 7,9/100.000 Personenjahre (95% CI: 6,9-9,0). Dabei weist die Inzidenz deutliche regionale und alters- und geschlechtsabhängige Variationen auf. Weltweit ist die Inzidenz jährlich um 1,7% (95% CI: 0,6-2,8) gesunken. Die globale Inzidenz ist zwischen 1980 und 2010 von 10,2 (95% CI: 8,4-12,5) auf 6,1 (95% CI: 4,9-7,5) pro 100.000 Personenjahre gesunken. Die stärkste Abnahme ist in Europa zu verzeichnen, dort ist die Inzidenz um 1,7% pro Jahr (95% CI: 0,4-3,1) und zwischen 1980 und 2010 von 10,6 (95% CI: 8,5-13,3) auf 6,3/100.000 Personenjahre (95% CI: 4,9-8,1) gefallen. In Finnland, wo bislang eine der höchsten Inzidenzen weltweit beschrieben wurde, konnte aufgrund der strikten Einschlusskriterien keine aktuelle Studie identifiziert und somit keine Analyse zur zeitlichen Entwicklung durchgeführt werden. In Japan ist die Inzidenz im Gegensatz zu allen anderen Regionen im zeitlichen Verlauf signifikant um 1,6% pro

Jahr (95% CI: 0,8-2,3) angestiegen und zwischen 1980-2010 von 17,6 (95% CI: 15,4-20,1) auf 28,0/100.000 Personenjahre (95% CI: 25,3-31,0) gestiegen. Frauen haben ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für eine Subarachnoidalblutung, insbesondere in den Altersgruppen über 55 Jahre steigt das Risiko. Der mittlere Blutdruck und die Prävalenz des Rauchens haben ebenfalls im zeitlichen Verlauf weltweit abgenommen. Zusammenfassend nahm der systolische Blutdruck global im Mittel um knapp 2 mmHg pro Dekade ab und die Prävalenz des Rauchens sank im Mittel um 0,5% (95% CI: 0,4-0,6) pro Jahr.

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Abnahme der Inzidenz und der zeitlichen Entwicklung von Blutdruck und Rauchen hergestellt werden: Pro mmHg Reduktion systolischen Blutdrucks nimmt die globale alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz der Subarachnoidalblutung um 7,1% (95% CI: 5,8-8,4) ab, pro Prozent Reduktion der Prävalenz des Rauchens sinkt die globale alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz um 2,4% (95% CI: 1,6-3,3). Dies deutet stark auf eine Assoziation zwischen den zeitlichen Entwicklungen der Risikofaktoren und der Inzidenz hin, aufgrund des deskriptiven Studiendesigns der vorliegenden Arbeit kann allerdings kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden. Hierfür bedarf es weiterer Studien, die die Risikofaktoren auf einer populationsbasierten oder individuellen Ebene erfassen und adäquat quantifizieren, damit Aussagen über die Kausalität zwischen Risikofaktoren und Inzidenz der Subarachnoidalblutung auf einer gesellschaftlichen und individuellen Ebene getroffen werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Macdonald, RL, Schweizer, TA: Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 389: 655-666, 2017.
2. Vlak, MH, Algra, A, Brandenburg, R, Rinkel, GJ: 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, 2011.
3. Hackenberg, KAM, Hanggi, D, Etminan, N: Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 49: 2268-2275, 2018.
4. de Rooij, NK, Linn, FH, van der Plas, JA, Algra, A, Rinkel, GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78: 1365-1372, 2007.
5. Linn, FH, Rinkel, GJ, Algra, A, van Gijn, J: Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 27: 625-629, 1996.
6. Nieuwkamp, DJ, Setz, LE, Algra, A, Linn, FH, de Rooij, NK, Rinkel, GJ: 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, 2009.
7. Feigin, VL, Lawes, CM, Bennett, DA, Barker-Collo, SL, Parag, V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 8: 355-369, 2009.
8. van Gijn, J, Kerr, RS, Rinkel, GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369: 306-318, 2007.
9. Al-Khindi, T, Macdonald, RL, Schweizer, TA: Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 41: e519-536, 2010.
10. Johnston, SC, Selvin, S, Gress, DR: The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 50: 1413-1418, 1998.
11. Dodel, R, Winter, Y, Ringel, F, Spottke, A, Gharevi, N, Muller, I, Klockgether, T, Schramm, J, Urbach, H, Meyer, B: Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: a German longitudinal study. *Stroke*, 41: 2918-2923, 2010.
12. Etminan, N, Rinkel, GJ: Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*, 12: 699-713, 2016.
13. Etminan, N, Dreier, R, Buchholz, BA, Beseoglu, K, Bruckner, P, Matzenauer, C, Torner, JC, Brown, RD, Jr., Steiger, HJ, Hanggi, D, Macdonald, RL: Age of collagen in intracranial saccular aneurysms. *Stroke*, 45: 1757-1763, 2014.
14. Greving, JP, Wermer, MJ, Brown, RD, Jr., Morita, A, Juvela, S, Yonekura, M, Ishibashi, T, Torner, JC, Nakayama, T, Rinkel, GJ, Algra, A: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*, 13: 59-66, 2014.
15. Feigin, VL, Rinkel, GJ, Lawes, CM, Algra, A, Bennett, DA, van Gijn, J, Anderson, CS: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36: 2773-2780, 2005.
16. Mitchell, P, Birchall, D, Mendelow, AD: Blood pressure, fatigue, and the pathogenesis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 66: 574-580; discussion 580, 2006.
17. Tada, Y, Wada, K, Shimada, K, Makino, H, Liang, EI, Murakami, S, Kudo, M, Kitazato, KT, Nagahiro, S, Hashimoto, T: Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. *Stroke*, 45: 579-586, 2014.
18. Juvela, S, Hillbom, M, Numminen, H, Koskinen, P: Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 24: 639-646, 1993.

19. Juvela, S, Poussa, K, Lehto, H, Porras, M: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*, 44: 2414-2421, 2013.
20. Korja, M, Juvela, S, Hernesniemi, J: Unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*, 367: 1268; author reply 1269, 2012.
21. Can, A, Castro, VM, Ozdemir, YH, Dagen, S, Yu, S, Dligach, D, Finan, S, Gainer, V, Shadick, NA, Murphy, S, Cai, T, Savova, G, Dammers, R, Weiss, ST, Du, R: Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology*, 89: 1408-1415, 2017.
22. Davis, MC, Broadwater, DR, Amburgy, JW, Harrigan, MR: The clinical significance and reliability of self-reported smoking status in patients with intracranial aneurysms: a review. *Clin Neurol Neurosurg*, 137: 44-49, 2015.
23. Steiner, T, Juvela, S, Unterberg, A, Jung, C, Forsting, M, Rinkel, G, European Stroke, O: European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 35: 93-112, 2013.
24. Broderick, JP, Viscoli, CM, Brott, T, Kernan, WN, Brass, LM, Feldmann, E, Morgenstern, LB, Wilterdink, JL, Horwitz, RI, Hemorrhagic Stroke Project, I: Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*, 34: 1375-1381, 2003.
25. Can, A, Castro, VM, Ozdemir, YH, Dagen, S, Dligach, D, Finan, S, Yu, S, Gainer, V, Shadick, NA, Savova, G, Murphy, S, Cai, T, Weiss, ST, Du, R: Heroin Use Is Associated with Ruptured Saccular Aneurysms. *Transl Stroke Res*, 9: 340-346, 2018.
26. Ramesh, SS, Christopher, R, Indira Devi, B, Bhat, DI: The vascular protective role of oestradiol: a focus on postmenopausal oestradiol deficiency and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2019.
27. Algra, AM, Klijn, CJ, Helmerhorst, FM, Algra, A, Rinkel, GJ: Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*, 79: 1230-1236, 2012.
28. Vlak, MH, Rinkel, GJ, Greebe, P, van der Bom, JG, Algra, A: Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. *Stroke*, 42: 1878-1882, 2011.
29. Wermer, MJ, van der Schaaf, IC, Algra, A, Rinkel, GJ: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*, 38: 1404-1410, 2007.
30. Benjamin, EJ, Virani, SS, Callaway, CW, Chamberlain, AM, Chang, AR, Cheng, S, Chiuve, SE, Cushman, M, Delling, FN, Deo, R, de Ferranti, SD, Ferguson, JF, Fornage, M, Gillespie, C, Isasi, CR, Jimenez, MC, Jordan, LC, Judd, SE, Lackland, D, Lichtman, JH, Lisabeth, L, Liu, S, Longenecker, CT, Lutsey, PL, Mackey, JS, Matchar, DB, Matsushita, K, Mussolino, ME, Nasir, K, O'Flaherty, M, Palaniappan, LP, Pandey, A, Pandey, DK, Reeves, MJ, Ritchey, MD, Rodriguez, CJ, Roth, GA, Rosamond, WD, Sampson, UKA, Satou, GM, Shah, SH, Spartano, NL, Tirschwell, DL, Tsao, CW, Voeks, JH, Willey, JZ, Wilkins, JT, Wu, JH, Alger, HM, Wong, SS, Muntner, P, American Heart Association Council on, E, Prevention Statistics, C, Stroke Statistics, S: Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137: e67-e492, 2018.
31. Sonobe, M, Yamazaki, T, Yonekura, M, Kikuchi, H: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke*, 41: 1969-1977, 2010.
32. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, I: Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*, 339: 1725-1733, 1998.
33. Lindbohm, JV, Kaprio, J, Jousilahti, P, Salomaa, V, Korja, M: Sex, Smoking, and Risk for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 47: 1975-1981, 2016.

34. Broderick, JP, Brown, RD, Jr., Sauerbeck, L, Hornung, R, Huston, J, 3rd, Woo, D, Anderson, C, Rouleau, G, Kleindorfer, D, Flaherty, ML, Meissner, I, Foroud, T, Moomaw, EC, Connolly, ES, Investigators, FIAS: Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 40: 1952-1957, 2009.
35. Mensing, LA, Greving, JP, Verhoeff, TA, Rinkel, GJE, Ruigrok, YM: Comparison of Rupture Risk of Intracranial Aneurysms Between Familial and Sporadic Patients. *Stroke*, 50: 1380-1383, 2019.
36. Kurki, MI, Gaal, EI, Kettunen, J, Lappalainen, T, Menelaou, A, Anttila, V, van 't Hof, FN, von Und Zu Fraunberg, M, Helisalme, S, Hiltunen, M, Lehto, H, Laakso, A, Kivisaari, R, Koivisto, T, Ronkainen, A, Rinne, J, Kiemeny, LA, Vermeulen, SH, Kaunisto, MA, Eriksson, JG, Aromaa, A, Perola, M, Lehtimäki, T, Raitakari, OT, Salomaa, V, Gunel, M, Dermizakis, ET, Ruigrok, YM, Rinkel, GJ, Niemela, M, Hernesniemi, J, Ripatti, S, de Bakker, PI, Palotie, A, Jaaskelainen, JE: High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *PLoS Genet*, 10: e1004134, 2014.
37. Perrone, RD, Malek, AM, Watnick, T: Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 11: 589-598, 2015.
38. van den Berg, JS, Limburg, M, Hennekam, RC: Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke*, 27: 10-12, 1996.
39. Schievink, WI, Parisi, JE, Piepgras, DG, Michels, VV: Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*, 41: 866-870; discussion 871, 1997.
40. Beck, J, Rohde, S, Berkefeld, J, Seifert, V, Raabe, A: Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol*, 65: 18-25; discussion 25-17, 2006.
41. Korja, M, Kaprio, J: Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol*, 12: 50-55, 2016.
42. Tominari, S, Morita, A, Ishibashi, T, Yamazaki, T, Takao, H, Murayama, Y, Sonobe, M, Yonekura, M, Saito, N, Shiokawa, Y, Date, I, Tominaga, T, Nozaki, K, Houkin, K, Miyamoto, S, Kirino, T, Hashi, K, Nakayama, T, Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan, I: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol*, 77: 1050-1059, 2015.
43. Lindgren, AE, Koivisto, T, Bjorkman, J, von Und Zu Fraunberg, M, Helin, K, Jaaskelainen, JE, Frosen, J: Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*, 47: 1219-1226, 2016.
44. Ducros, A, Boussier, MG: Thunderclap headache. *BMJ*, 346: e8557, 2013.
45. Edlow, JA, Caplan, LR: Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 342: 29-36, 2000.
46. Linn, FH, Rinkel, GJ, Algra, A, van Gijn, J: Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 65: 791-793, 1998.
47. Brillstra, EH, Rinkel, GJ, Algra, A, van Gijn, J: Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 55: 1656-1660, 2000.
48. Teasdale, GM, Drake, CG, Hunt, W, Kassell, N, Sano, K, Pertuiset, B, De Villiers, JC: A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51: 1457, 1988.
49. Degen, LA, Dorhout Mees, SM, Algra, A, Rinkel, GJ: Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 42: 1546-1549, 2011.
50. Perry, JJ, Stiell, IG, Sivilotti, ML, Bullard, MJ, Emond, M, Symington, C, Sutherland, J, Worster, A, Hohl, C, Lee, JS, Eisenhauer, MA, Mortensen, M, Mackey, D, Pauls, M,

- Lesiuk, H, Wells, GA: Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*, 343: d4277, 2011.
51. Miles, KA: Brain perfusion: computed tomography applications. *Neuroradiology*, 46 Suppl 2: s194-200, 2004.
52. Fisher, CM, Kistler, JP, Davis, JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6: 1-9, 1980.
53. de Rooij, NK, Greving, JP, Rinkel, GJ, Frijns, CJ: Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke*, 44: 1288-1294, 2013.
54. van der Steen, WE, Zijlstra, IA, Verbaan, D, Boers, AMM, Gathier, CS, van den Berg, R, Rinkel, GJE, Coert, BA, Roos, Y, Majoie, C, Marquering, HA: Association of Quantified Location-Specific Blood Volumes with Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39: 1059-1064, 2018.
55. Zijlstra, IA, Gathier, CS, Boers, AM, Marquering, HA, Slooter, AJ, Velthuis, BK, Coert, BA, Verbaan, D, van den Berg, R, Rinkel, GJ, Majoie, CB: Association of Automatically Quantified Total Blood Volume after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Delayed Cerebral Ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 37: 1588-1593, 2016.
56. Westerlaan, HE, van Dijk, JM, Jansen-van der Weide, MC, de Groot, JC, Groen, RJ, Mooij, JJ, Oudkerk, M: Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 258: 134-145, 2011.
57. Backes, D, Rinkel, GJ, Kemperman, H, Linn, FH, Vergouwen, MD: Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43: 2115-2119, 2012.
58. van der Wee, N, Rinkel, GJ, Hasan, D, van Gijn, J: Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58: 357-359, 1995.
59. Frontera, JA, Claassen, J, Schmidt, JM, Wartenberg, KE, Temes, R, Connolly, ES, Jr., MacDonald, RL, Mayer, SA: Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*, 59: 21-27; discussion 21-27, 2006.
60. Claassen, J, Bernardini, GL, Kreiter, K, Bates, J, Du, YE, Copeland, D, Connolly, ES, Mayer, SA: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 32: 2012-2020, 2001.
61. Cloft, HJ, Joseph, GJ, Dion, JE: Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke*, 30: 317-320, 1999.
62. Sailer, AM, Wagemans, BA, Nelemans, PJ, de Graaf, R, van Zwam, WH: Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 45: 119-126, 2014.
63. Lummel, N, Bernau, C, Thon, N, Bochmann, K, Linn, J: Prevalence of superficial siderosis following singular, acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, 57: 349-356, 2015.
64. Mitchell, P, Wilkinson, ID, Hoggard, N, Paley, MN, Jellinek, DA, Powell, T, Romanowski, C, Hodgson, T, Griffiths, PD: Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic

- resonance imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70: 205-211, 2001.
65. Larsen, CC, Astrup, J: Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg*, 79: 307-312, 2013.
66. Roos, YB, Hasan, D, Vermeulen, M: Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58: 622-624, 1995.
67. Platz, J, Guresir, E, Wagner, M, Seifert, V, Konczalla, J: Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma. *J Neurosurg*, 126: 504-510, 2017.
68. Lindgren, A, Vergouwen, MD, van der Schaaf, I, Algra, A, Wermer, M, Clarke, MJ, Rinkel, GJ: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD003085, 2018.
69. Kadirvel, R, Ding, YH, Dai, D, Rezek, I, Lewis, DA, Kallmes, DF: Cellular mechanisms of aneurysm occlusion after treatment with a flow diverter. *Radiology*, 270: 394-399, 2014.
70. Connolly, ES, Jr., Rabinstein, AA, Carhuapoma, JR, Derdeyn, CP, Dion, J, Higashida, RT, Hoh, BL, Kirkness, CJ, Naidech, AM, Ogilvy, CS, Patel, AB, Thompson, BG, Vespa, P, American Heart Association Stroke, C, Council on Cardiovascular, R, Intervention, Council on Cardiovascular, N, Council on Cardiovascular, S, Anesthesia, Council on Clinical, C: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43: 1711-1737, 2012.
71. Darsaut, TE, Fahed, R, Macdonald, RL, Arthur, AS, Kalani, MYS, Arikian, F, Roy, D, Weill, A, Bilocq, A, Rempel, JL, Chow, MM, Ashforth, RA, Findlay, JM, Castro-Afonso, LH, Chagnon, M, Gevry, G, Raymond, J: Surgical or endovascular management of ruptured intracranial aneurysms: an agreement study. *J Neurosurg*: 1-7, 2018.
72. Smith, TR, Cote, DJ, Dasenbrock, HH, Hamade, YJ, Zammar, SG, El Tecle, NE, Batjer, HH, Bendok, BR: Comparison of the Efficacy and Safety of Endovascular Coiling Versus Microsurgical Clipping for Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 84: 942-953, 2015.
73. Molyneux, AJ, Birks, J, Clarke, A, Sneade, M, Kerr, RS: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*, 385: 691-697, 2015.
74. Raymond, J, Kotowski, M, Darsaut, TE, Molyneux, AJ, Kerr, RS: Ruptured aneurysms and the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): What is known and what remains to be questioned. *Neurochirurgie*, 58: 103-114, 2012.
75. Li, ZQ, Wang, QH, Chen, G, Quan, Z: Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Int Med Res*, 40: 2145-2151, 2012.
76. McDougall, CG, Spetzler, RF, Zabramski, JM, Partovi, S, Hills, NK, Nakaji, P, Albuquerque, FC: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 116: 135-144, 2012.
77. Macdonald, RL: Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*, 10: 44-58, 2014.
78. Vergouwen, MD, Ilodigwe, D, Macdonald, RL: Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke*, 42: 924-929, 2011.

79. Fujii, M, Yan, J, Rolland, WB, Soejima, Y, Caner, B, Zhang, JH: Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*, 4: 432-446, 2013.
80. Kusaka, G, Ishikawa, M, Nanda, A, Granger, DN, Zhang, JH: Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24: 916-925, 2004.
81. Broderick, JP, Brott, TG, Duldner, JE, Tomsick, T, Leach, A: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25: 1342-1347, 1994.
82. Feigin, VL, Rinkel, GJ, Algra, A, Vermeulen, M, van Gijn, J: Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*, 50: 876-883, 1998.
83. Vergouwen, MD, Vermeulen, M, de Haan, RJ, Levi, M, Roos, YB: Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27: 1293-1308, 2007.
84. Mackey, J, Khoury, JC, Alwell, K, Moomaw, CJ, Kissela, BM, Flaherty, ML, Adeoye, O, Woo, D, Ferioli, S, De Los Rios La Rosa, F, Martini, S, Khatri, P, Broderick, JP, Zuccarello, M, Kleindorfer, D: Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology*, 87: 2192-2197, 2016.
85. Korja, M, Lehto, H, Juvela, S, Kaprio, J: Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*, 87: 1118-1123, 2016.
86. Sacco, S, Stracchi, F, Cerone, D, Ricci, S, Carolei, A: Epidemiology of stroke in Italy. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 6: 219-227, 2011.
87. Lovelock, CE, Rinkel, GJ, Rothwell, PM: Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*, 74: 1494-1501, 2010.
88. Feigin, V, Norrving, B, Sudlow, CLM, Sacco, RL: Updated Criteria for Population-Based Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Studies for the 21st Century. *Stroke*, 49: 2248-2255, 2018.
89. Segi, M, Fujisaku, S, Kurihara, M, Narai, Y, Sasajima, K: The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med*, 72: 91-103, 1960.
90. Doll, R, Cook, P: Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer*, 2: 269-279, 1967.
91. Dalal, PM, Malik, S, Bhattacharjee, M, Trivedi, ND, Vairale, J, Bhat, P, Deshmukh, S, Khandelwal, K, Mathur, VD: Population-based stroke survey in Mumbai, India: incidence and 28-day case fatality. *Neuroepidemiology*, 31: 254-261, 2008.
92. Islam, MS, Anderson, CS, Hankey, GJ, Hardie, K, Carter, K, Broadhurst, R, Jamrozik, K: Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke*, 39: 776-782, 2008.
93. Sudlow, CL, Warlow, CP: Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*, 27: 550-558, 1996.
94. Malmgren, R, Warlow, C, Bamford, J, Sandercock, P: Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet*, 2: 1196-1200, 1987.
95. Moher, D, Cook, DJ, Eastwood, S, Olkin, I, Rennie, D, Stroup, DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*, 354: 1896-1900, 1999.
96. Moher, D, Liberati, A, Tetzlaff, J, Altman, DG, Group, P: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339: b2535, 2009.

97. Feigin, VL, Carter, K: Editorial comment--Stroke incidence studies one step closer to the elusive gold standard? *Stroke*, 35: 2045-2047, 2004.
98. Collaboration, NCDRF: Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*, 389: 37-55, 2017.
99. Collaborators, GBDT: Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 389: 1885-1906, 2017.
100. Bonita, R, Beaglehole, R, Kjellström, T: Biostatistische Grundlagen: Begriffe und Instrumente. In: *Einführung in die Epidemiologie*. 3. Auflage ed. Bern, Verlag Hans Huber, 2013, pp 121 ff.
101. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, Altman, DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327: 557-560, 2003.
102. DerSimonian, R, Laird, N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7: 177-188, 1986.
103. Eden, SV, Meurer, WJ, Sanchez, BN, Lisabeth, LD, Smith, MA, Brown, DL, Morgenstern, LB: Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 71: 731-735, 2008.
104. Turin, TC, Kita, Y, Rumana, N, Takashima, N, Ichikawa, M, Sugihara, H, Morita, Y, Hirose, K, Murakami, Y, Miura, K, Okayama, A, Nakamura, Y, Abbott, RD, Ueshima, H: Diurnal variation in onset of hemorrhagic stroke is independent of risk factor status: Takashima Stroke Registry. *Neuroepidemiology*, 34: 25-33, 2010.
105. Kita, Y, Turin, TC, Ichikawa, M, Sugihara, H, Morita, Y, Tomioka, N, Rumana, N, Okayama, A, Nakamura, Y, Abbott, RD, Ueshima, H: Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 4: 241-249, 2009.
106. Musolino, R, La Spina, P, Serra, S, Postorino, P, Calabro, S, Savica, R, Salemi, G, Gallitto, G: First-ever stroke incidence and 30-day case fatality in the Sicilian Aeolian archipelago, Italy. *Stroke*, 36: 2738-2741, 2005.
107. Corso, G, Bottacchi, E, Giardini, G, Di Giovanni, M, Meloni, T, Pesenti Campagnoni, M, Veronese Morosini, M: Epidemiology of stroke in northern Italy: the Cerebrovascular Aosta Registry, 2004-2008. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 34: 1071-1081, 2013.
108. Vibo, R, Korv, J, Roose, M: The Third Stroke Registry in Tartu, Estonia: decline of stroke incidence and 28-day case-fatality rate since 1991. *Stroke*, 36: 2544-2548, 2005.
109. Stranjalis, G, Kalamatianos, T, Gatzonis, S, Loufardaki, M, Tzavara, C, Sakas, DE: The incidence of the first-ever stroke in a Mediterranean island population: the isle of Lesbos stroke study. *Neuroepidemiology*, 43: 206-212, 2014.
110. Corso, G, Bottacchi, E, Giardini, G, De la Pierre, F, Meloni, T, Pesenti Campagnoni, M, Ponzetti, C, Veronese Morosini, M: Community-based study of stroke incidence in the Valley of Aosta, Italy. CARE-cerebrovascular Aosta Registry: years 2004-2005. *Neuroepidemiology*, 32: 186-195, 2009.
111. Hallstrom, B, Jonsson, AC, Nerbrand, C, Norrving, B, Lindgren, A: Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden: comparisons with the late 20th century and projections into the future. *Stroke*, 39: 10-15, 2008.
112. Cabral, NL, Cougo-Pinto, PT, Magalhaes, PS, Longo, AL, Moro, CH, Amaral, CH, Costa, G, Reis, FI, Goncalves, AR, Nagel, V, Pontes-Neto, OM: Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. *Neuroepidemiology*, 46: 273-281, 2016.
113. Newbury, J, Kleinig, T, Leyden, J, Arima, H, Castle, S, Cranefield, J, Paterson, T, Jannes, J, Crotty, M, Anderson, CS: Stroke Epidemiology in an Australian Rural Cohort

- (SEARCH). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 12: 161-168, 2017.
114. Bahit, MC, Coppola, ML, Riccio, PM, Cipriano, LE, Roth, GA, Lopes, RD, Feigin, VL, Borrego Guerrero, B, De Martino, M, Diaz, A, Ferrante, D, Funaro, F, Lavados, P, Lewin, ML, Lopez, DH, Macarrone, P, Marciello, R, Marino, D, Martens, C, Martinez, P, Odriozola, G, Rabinstein, AA, Saposnik, G, Silva, D, Suasnabar, R, Truelsen, T, Uzcudun, A, Viviani, CA, Sposato, LA: First-Ever Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence and 30-Day Case-Fatality Rates in a Population-Based Study in Argentina. *Stroke*, 47: 1640-1642, 2016.
115. Correia, M, Magalhaes, R, Silva, MR, Matos, I, Silva, MC: Stroke types in rural and urban northern portugal: incidence and 7-year survival in a community-based study. *Cerebrovascular diseases extra*, 3: 137-149, 2013.
116. Janes, F, Gigli, GL, D'Anna, L, Cancelli, I, Perelli, A, Canal, G, Russo, V, Zanchettin, B, Valente, M: Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: a population-based prospective study. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 8 Suppl A100: 100-105, 2013.
117. Okon, M, Adebobola, NI, Julius, S, Adebimpe, O, Taiwo, AO, Akinyemi, A, Thomas, NI: Stroke incidence and case fatality rate in an urban population. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 24: 771-777, 2015.
118. Aho, K, Fogelholm, R: Incidence and early prognosis of stroke in Espoo-Kauniainen area, Finland, in 1972. *Stroke*, 5: 258-261, 1974.
119. Gross, CR, Kase, CS, Mohr, JP, Cunningham, SC, Baker, WE: Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features--a population based study. *Stroke*, 15: 249-255, 1984.
120. Giroud, M, Milan, C, Beuriat, P, Gras, P, Essayagh, E, Arveux, P, Dumas, R: Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischaemic attacks. The Stroke Registry of Dijon: 1985-1989. *Int J Epidemiol*, 20: 892-899, 1991.
121. Jerntorp, P, Berglund, G: Stroke registry in Malmo, Sweden. *Stroke*, 23: 357-361, 1992.
122. Inagawa, T, Tokuda, Y, Ohbayashi, N, Takaya, M, Moritake, K: Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke*, 26: 761-766, 1995.
123. Carolei, A, Marini, C, Di Napoli, M, Di Gianfilippo, G, Santalucia, P, Baldassarre, M, De Matteis, G, di Orio, F: High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. *Stroke*, 28: 2500-2506, 1997.
124. Inagawa, T, Takechi, A, Yahara, K, Saito, J, Moritake, K, Kobayashi, S, Fujii, Y, Sugimura, C: Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part I: incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg*, 93: 958-966, 2000.
125. Jamrozik, K, Broadhurst, RJ, Lai, N, Hankey, GJ, Burvill, PW, Anderson, CS: Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in perth, Western Australia. *Stroke*, 30: 2105-2111, 1999.
126. Wolfe, CD, Giroud, M, Kolominsky-Rabas, P, Dundas, R, Lemesle, M, Heuschmann, P, Rudd, A: Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke*, 31: 2074-2079, 2000.
127. Correia, M, Silva, MR, Matos, I, Magalhaes, R, Lopes, JC, Ferro, JM, Silva, MC: Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*, 35: 2048-2053, 2004.
128. Vibo, R, Korv, J, Haldre, S, Roose, M: First-year results of the third stroke registry in Tartu, Estonia. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 18: 227-231, 2004.

129. Corbin, DO, Poddar, V, Hennis, A, Gaskin, A, Rambarat, C, Wilks, R, Wolfe, CD, Fraser, HS: Incidence and case fatality rates of first-ever stroke in a black Caribbean population: the Barbados Register of Strokes. *Stroke*, 35: 1254-1258, 2004.
130. Rothwell, PM, Coull, AJ, Giles, MF, Howard, SC, Silver, LE, Bull, LM, Gutnikov, SA, Edwards, P, Mant, D, Sackley, CM, Farmer, A, Sandercock, PA, Dennis, MS, Warlow, CP, Bamford, JM, Anslow, P, Oxford Vascular, S: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 363: 1925-1933, 2004.
131. Norrving, B, Lowenhielm, P: Epidemiology of stroke in Lund-Orup, Sweden, 1983-85. Incidence of first stroke and age-related changes in subtypes. *Acta Neurol Scand*, 78: 408-413, 1988.
132. Sibai, AM: Mortality certification and cause-of-death reporting in developing countries. *Bull World Health Organ*, 82: 83, 2004.
133. Setel, PW, Sankoh, O, Rao, C, Velkoff, VA, Mathers, C, Gonghuan, Y, Hemed, Y, Jha, P, Lopez, AD: Sample registration of vital events with verbal autopsy: a renewed commitment to measuring and monitoring vital statistics. *Bull World Health Organ*, 83: 611-617, 2005.
134. Vemmos, KN, Bots, ML, Tsibouris, PK, Zis, VP, Grobbee, DE, Stranjalis, GS, Stamatiopoulos, S: Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke*, 30: 363-370, 1999.
135. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*, 31: 1843-1850, 2000.
136. Brown, RD, Whisnant, JP, Sicks, JD, O'Fallon, WM, Wiebers, DO: Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*, 27: 373-380, 1996.
137. Hansen, BS, Marquardsen, J: Incidence of stroke in Frederiksberg, Denmark. *Stroke*, 8: 663-665, 1977.
138. Numminen, H, Kotila, M, Waltimo, O, Aho, K, Kaste, M: Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991. Results of three population-based stroke registers. *Stroke*, 27: 1487-1491, 1996.
139. Tanaka, H, Ueda, Y, Date, C, Baba, T, Yamashita, H, Hayashi, M, Shoji, H, Owada, K, Baba, KI, Shibuya, M, Kon, T, Detels, R: Incidence of stroke in Shibata, Japan: 1976-1978. *Stroke*, 12: 460-466, 1981.
140. Terent, A: Increasing incidence of stroke among Swedish women. *Stroke*, 19: 598-603, 1988.
141. Herman, B, Leyten, AC, van Luijk, JH, Frenken, CW, Op de Coul, AA, Schulte, BP: Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands. The population-based stroke incidence register: 2. Incidence, initial clinical picture and medical care, and three-week case fatality. *Stroke*, 13: 629-634, 1982.
142. Sivenius, J, Heinonen, OP, Pyorala, K, Salonen, J, Riekkinen, P: The incidence of stroke in the Kuopio area of East Finland. *Stroke*, 16: 188-192, 1985.
143. Bonita, R, Thomson, S: Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke*, 16: 591-594, 1985.
144. Epstein, L, Rishpon, S, Bental, E, Brook, G, Tamir, A, Gross, B, Szwarc, M, Manelis, J, Pillar, T: Incidence, mortality, and case-fatality rate of stroke in northern Israel. *Stroke*, 20: 725-729, 1989.
145. Bamford, J, Sandercock, P, Dennis, M, Burn, J, Warlow, C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral

- infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53: 16-22, 1990.
146. Sarti, C, Tuomilehto, J, Salomaa, V, Sivenius, J, Kaarsalo, E, Narva, EV, Salmi, K, Torppa, J: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke*, 22: 848-853, 1991.
 147. Truelsen, T, Gronbaek, M, Schnohr, P, Boysen, G: Stroke case fatality in Denmark from 1977 to 1992: the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology*, 21: 22-27, 2002.
 148. Inagawa, T: 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, 2001.
 149. Ricci, S, Celani, MG, La Rosa, F, Vitali, R, Duca, E, Ferraguzzi, R, Paolotti, M, Seppoloni, D, Caputo, N, Chiurulla, C, et al.: A community-based study of incidence, risk factors and outcome of transient ischaemic attacks in Umbria, Italy: the SEPIVAC study. *J Neurol*, 238: 87-90, 1991.
 150. Longstreth, WT, Jr., Nelson, LM, Koepsell, TD, van Belle, G: Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology*, 43: 712-718, 1993.
 151. D'Alessandro, G, Di Giovanni, M, Roveyaz, L, Iannizzi, L, Compagnoni, MP, Blanc, S, Bottacchi, E: Incidence and prognosis of stroke in the Valle d'Aosta, Italy. First-year results of a community-based study. *Stroke*, 23: 1712-1715, 1992.
 152. Jorgensen, HS, Plesner, AM, Hubbe, P, Larsen, K: Marked increase of stroke incidence in men between 1972 and 1990 in Frederiksberg, Denmark. *Stroke*, 23: 1701-1704, 1992.
 153. Anderson, CS, Jamrozik, KD, Burvill, PW, Chakera, TM, Johnson, GA, Stewart-Wynne, EG: Determining the incidence of different subtypes of stroke: results from the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Med J Aust*, 158: 85-89, 1993.
 154. Caicoya, M, Rodriguez, T, Lasheras, C, Cuello, R, Corrales, C, Blazquez, B: [Stroke incidence in Asturias, 1990-1991]. *Rev Neurol*, 24: 806-811, 1996.
 155. Lauria, G, Gentile, M, Fassetta, G, Casetta, I, Agnoli, F, Andreotta, G, Barp, C, Caneve, G, Cavallaro, A, Cielo, R, et al.: Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. *Stroke*, 26: 1787-1793, 1995.
 156. Feigin, VL, Wiebers, DO, Nikitin, YP, O'Fallon, WM, Whisnant, JP: Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study. *Mayo Clin Proc*, 70: 847-852, 1995.
 157. Abdul-Ghaffar, NU, el-Sonbaty, MR, el-Din Abdul-Baky, MS, Marafie, AA, al-Said, AM: Stroke in Kuwait: a three-year prospective study. *Neuroepidemiology*, 16: 40-47, 1997.
 158. Truelsen, T, Bonita, R, Duncan, J, Anderson, NE, Mee, E: Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. *Stroke*, 29: 2298-2303, 1998.
 159. Stegmayr, B, Eriksson, M, Asplund, K: Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*, 35: 2059-2063, 2004.
 160. Ohkuma, H, Fujita, S, Suzuki, S: Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*, 33: 195-199, 2002.
 161. Biotti, D, Jacquin, A, Boutarbouch, M, Bousquet, O, Durier, J, Ben Salem, D, Ricolfi, F, Beaurain, J, Osseby, GV, Moreau, T, Giroud, M, Bejot, Y: Trends in case-fatality rates in hospitalized nontraumatic subarachnoid hemorrhage: results of a population-based study in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurosurgery*, 66: 1039-1043; discussion 1043, 2010.
 162. Labovitz, DL, Halim, AX, Brent, B, Boden-Albala, B, Hauser, WA, Sacco, RL: Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*, 26: 147-150, 2006.

163. Khan, FA, Engstrom, G, Jerntorp, I, Pessah-Rasmussen, H, Janzon, L: Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology*, 24: 26-31, 2005.
164. Kolominsky-Rabas, PL, Sarti, C, Heuschmann, PU, Graf, C, Siemonsen, S, Neundoerfer, B, Katalinic, A, Lang, E, Gassmann, KG, von Stockert, TR: A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 29: 2501-2506, 1998.
165. Sacco, S, Totaro, R, Toni, D, Marini, C, Cerone, D, Carolei, A: Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *European neurology*, 62: 155-160, 2009.
166. Turin, TC, Kita, Y, Rumana, N, Nakamura, Y, Ueda, K, Takashima, N, Sugihara, H, Morita, Y, Ichikawa, M, Hirose, K, Nitta, H, Okayama, A, Miura, K, Ueshima, H: Ambient air pollutants and acute case-fatality of cerebro-cardiovascular events: Takashima Stroke and AMI Registry, Japan (1988-2004). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 34: 130-139, 2012.
167. Nilsson, OG, Lindgren, A, Stahl, N, Brandt, L, Saveland, H: Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69: 601-607, 2000.
168. Thrift, AG, Dewey, HM, Macdonell, RA, McNeil, JJ, Donnan, GA: Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*, 32: 1732-1738, 2001.
169. Wolfe, CD, Rudd, AG, Howard, R, Coshall, C, Stewart, J, Lawrence, E, Hajat, C, Hillen, T: Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72: 211-216, 2002.
170. Di Carlo, A, Inzitari, D, Galati, F, Baldereschi, M, Giunta, V, Grillo, G, Furchi, A, Manno, V, Naso, F, Vecchio, A, Consoli, D: A prospective community-based study of stroke in Southern Italy: the Vibo Valentia incidence of stroke study (VISS). Methodology, incidence and case fatality at 28 days, 3 and 12 months. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 16: 410-417, 2003.
171. D'Alessandro, G, Bottacchi, E, Di Giovanni, M, Martinazzo, C, Sironi, L, Lia, C, Carenini, L, Corso, G, Gerbaz, V, Polillo, C, Compagnoni, MP: Temporal trends of stroke in Valle d'Aosta, Italy. Incidence and 30-day fatality rates. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 21: 13-18, 2000.
172. Thrift, AG, Dewey, HM, Sturm, JW, Srikanth, VK, Gilligan, AK, Gall, SL, Macdonell, RA, McNeil, JJ, Donnan, GA: Incidence of stroke subtypes in the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS): differences between men and women. *Neuroepidemiology*, 32: 11-18, 2009.
173. Smadja, D, Cabre, P, May, F, Fanon, JL, Rene-Corail, P, Riocreux, C, Charpentier, JC, Fournerie, P, Saint-Vil, M, Ketterle, J, Group, ES: ERMANCIA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies: Part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. *Stroke*, 32: 2741-2747, 2001.
174. Hamada, J, Morioka, M, Yano, S, Kai, Y, Ushio, Y: Incidence and early prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Kumamoto Prefecture, Japan. *Neurosurgery*, 54: 31-37; discussion 37-38, 2004.
175. Appelros, P, Nydevik, I, Seiger, A, Terent, A: High incidence rates of stroke in Orebro, Sweden: Further support for regional incidence differences within Scandinavia. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 14: 161-168, 2002.

176. Syme, PD, Byrne, AW, Chen, R, Devenny, R, Forbes, JF: Community-based stroke incidence in a Scottish population: the Scottish Borders Stroke Study. *Stroke*, 36: 1837-1843, 2005.
177. Alvarez, G, Cox, P, Pairoa, M, Garcia, M, Delgado, I, Lavados, PM: Incidence of subarachnoid haemorrhage in the Aconcagua Valley, Chile: a community-based, prospective surveillance project. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81: 778-782, 2010.
178. Manobianca, G, Zoccolella, S, Petruzzellis, A, Miccoli, A, Logroscino, G: The incidence of major stroke subtypes in southern Italy: a population-based study. *European journal of neurology*, 17: 1148-1155, 2010.
179. Heuschmann, PU, Grieve, AP, Toschke, AM, Rudd, AG, Wolfe, CD: Ethnic group disparities in 10-year trends in stroke incidence and vascular risk factors: the South London Stroke Register (SLSR). *Stroke*, 39: 2204-2210, 2008.
180. Lavados, PM, Sacks, C, Prina, L, Escobar, A, Tossi, C, Araya, F, Feuerhake, W, Galvez, M, Salinas, R, Alvarez, G: Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*, 365: 2206-2215, 2005.
181. Feigin, V, Carter, K, Hackett, M, Barber, PA, McNaughton, H, Dyal, L, Chen, MH, Anderson, C: Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002-2003. *The Lancet Neurology*, 5: 130-139, 2006.
182. Wolfe, CD, Corbin, DO, Smeeton, NC, Gay, GH, Rudd, AG, Hennis, AJ, Wilks, RJ, Fraser, HS: Estimation of the risk of stroke in black populations in Barbados and South London. *Stroke*, 37: 1986-1990, 2006.
183. Tsiskaridze, A, Djibuti, M, van Melle, G, Lomidze, G, Apridonidze, S, Gaurashvili, I, Piechowski-Jozwiak, B, Shakarishvili, R, Bogousslavsky, J: Stroke incidence and 30-day case-fatality in a suburb of Tbilisi: results of the first prospective population-based study in Georgia. *Stroke*, 35: 2523-2528, 2004.
184. Minelli, C, Fen, LF, Minelli, DP: Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*, 38: 2906-2911, 2007.
185. Cabral, NL, Goncalves, AR, Longo, AL, Moro, CH, Costa, G, Amaral, CH, Fonseca, LA, Eluf-Neto, J: Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80: 755-761, 2009.
186. Diaz-Guzman, J, Egido, JA, Gabriel-Sanchez, R, Barbera-Comes, G, Fuentes-Gimeno, B, Fernandez-Perez, C: Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 34: 272-281, 2012.
187. Kelly, PJ, Crispino, G, Sheehan, O, Kelly, L, Marnane, M, Merwick, A, Hannon, N, Ni Chroinin, D, Callaly, E, Harris, D, Horgan, G, Williams, EB, Duggan, J, Kyne, L, McCormack, P, Dolan, E, Williams, D, Moroney, J, Kelleher, C, Daly, L: Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: the North Dublin population stroke study. *Stroke*, 43: 2042-2047, 2012.
188. Palm, F, Urbanek, C, Rose, S, Buggle, F, Bode, B, Hennerici, MG, Schmieder, K, Inselmann, G, Reiter, R, Fleischer, R, Piplack, KO, Safer, A, Becher, H, Grau, AJ: Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke*, 41: 1865-1870, 2010.
189. Omama, S, Yoshida, Y, Ogasawara, K, Ogawa, A, Ishibashi, Y, Ohsawa, M, Tanno, K, Onoda, T, Itai, K, Sakata, K, Okayama, A: Incidence rate of cerebrovascular diseases in northern Japan determined from the Iwate Stroke Registry with an inventory survey system. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 22: e317-322, 2013.

190. Azarpazhooh, MR, Etemadi, MM, Donnan, GA, Mokhber, N, Majdi, MR, Ghayour-Mobarhan, M, Ghandehary, K, Farzadfard, MT, Kiani, R, Panahandeh, M, Thrift, AG: Excessive incidence of stroke in Iran: evidence from the Mashhad Stroke Incidence Study (MSIS), a population-based study of stroke in the Middle East. *Stroke*, 41: e3-e10, 2010.
191. Hilmarsson, A, Kjartansson, O, Olafsson, E: Incidence of first stroke: a population study in Iceland. *Stroke*, 44: 1714-1716, 2013.
192. Pikija, S, Cvetko, D, Malojcic, B, Trkanjec, Z, Pavlicek, I, Lukic, A, Kopjar, A, Hajduk, M, Androvic, A, Bilic-Genter, M, Trkulja, V: A population-based prospective 24-month study of stroke: incidence and 30-day case-fatality rates of first-ever strokes in Croatia. *Neuroepidemiology*, 38: 164-171, 2012.
193. Cantu-Brito, C, Majersik, JJ, Sanchez, BN, Ruano, A, Quinones, G, Arzola, J, Morgenstern, LB: Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke*, 41: 878-884, 2010.
194. Zhang, J, Liu, G, Arima, H, Li, Y, Cheng, G, Shiue, I, Lv, L, Wang, H, Zhang, C, Zhao, J, Anderson, CS: Incidence and risks of subarachnoid hemorrhage in China. *Stroke*, 44: 2891-2893, 2013.
195. Leyden, JM, Kleinig, TJ, Newbury, J, Castle, S, Cranefield, J, Anderson, CS, Crotty, M, Whitford, D, Janes, J, Lee, A, Greenhill, J: Adelaide stroke incidence study: declining stroke rates but many preventable cardioembolic strokes. *Stroke*, 44: 1226-1231, 2013.
196. Hughes, JD, Bond, KM, Mekary, RA, Dewan, MC, Rattani, A, Baticulon, R, Kato, Y, Azevedo-Filho, H, Morcos, JJ, Park, KB: Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. *World Neurosurg*, 115: 430-447 e437, 2018.
197. Woodfield, R, Grant, I, Group, UKBSO, Follow-Up, UKB, Outcomes Working, G, Sudlow, CL: Accuracy of Electronic Health Record Data for Identifying Stroke Cases in Large-Scale Epidemiological Studies: A Systematic Review from the UK Biobank Stroke Outcomes Group. *PLoS One*, 10: e0140533, 2015.
198. Chang, TE, Lichtman, JH, Goldstein, LB, George, MG: Accuracy of ICD-9-CM Codes by Hospital Characteristics and Stroke Severity: Paul Coverdell National Acute Stroke Program. *J Am Heart Assoc*, 5, 2016.
199. Ikawa, F, Hidaka, T, Yoshiyama, M, Ohba, H, Matsuda, S, Ozono, I, Iihara, K, Kinouchi, H, Nozaki, K, Kato, Y, Morita, A, Michihata, N, Yasunaga, H, Kurisu, K: Characteristics of Cerebral Aneurysms in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 59: 399-406, 2019.
200. Bundesärztekammer: *Ärztinnen/Ärzte nach Bezeichnungen und Tätigkeitsarten*. 2018. Online: https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2018/StatTab03.pdf, Stand: 17.05.2020.
201. Hong, EP, Kim, BJ, Jeon, JP, Yang, JS, Choi, HJ, Kang, SH, Cho, YJ: Association of Endothelin Receptor Type A with Intracranial Aneurysm in 20,609 East Asians: An Updated Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 130: e804-e814, 2019.
202. Low, SK, Takahashi, A, Cha, PC, Zembutsu, H, Kamatani, N, Kubo, M, Nakamura, Y: 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, 2012.
203. Makela, P, Fonager, K, Hibell, B, Nordlund, S, Sabroe, S, Simpura, J: Episodic heavy drinking in four Nordic countries: a comparative survey. *Addiction*, 96: 1575-1588, 2001.

204. Stegmayr, B, Asplund, K, Kuulasmaa, K, Rajakangas, AM, Thorvaldsen, P, Tuomilehto, J: Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. *Stroke*, 28: 1367-1374, 1997.
205. Ikehara, S, Iso, H, Yamagishi, K, Kokubo, Y, Saito, I, Yatsuya, H, Inoue, M, Tsugane, S, Group, JS: Alcohol consumption and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Prev Med*, 57: 505-510, 2013.
206. Murata, K, Nogawa, K, Suwazono, Y: The relationship between job type and development of cerebral stroke in a large, longitudinal cohort study of workers in a railway company in Japan. *Atherosclerosis*, 229: 217-221, 2013.
207. Omama, S, Yoshida, Y, Ogasawara, K, Ogawa, A, Ishibashi, Y, Nakamura, M, Tanno, K, Ohsawa, M, Onoda, T, Itai, K, Sakata, K: Influence of the great East Japan earthquake and tsunami 2011 on occurrence of cerebrovascular diseases in Iwate, Japan. *Stroke*, 44: 1518-1524, 2013.
208. Yamagishi, K, Iso, H, Kokubo, Y, Saito, I, Yatsuya, H, Ishihara, J, Inoue, M, Tsugane, S, Group, JS: Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J*, 34: 1225-1232, 2013.
209. Izumihara, A: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in the Yaeyama Islands, an isolated subtropical region of Japan most frequently affected by typhoons: a population-based study. *Clin Neurol Neurosurg*, 114: 1226-1231, 2012.
210. Inagawa, T: Risk factors for the formation and rupture of intracranial saccular aneurysms in Shimane, Japan. *World Neurosurg*, 73: 155-164; discussion e123, 2010.
211. Lindbohm, JV, Kaprio, J, Jousilahti, P, Salomaa, V, Korja, M: Risk Factors of Sudden Death From Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 48: 2399-2404, 2017.
212. Feigin, VL, Roth, GA, Naghavi, M, Parmar, P, Krishnamurthi, R, Chugh, S, Mensah, GA, Norrving, B, Shiuie, I, Ng, M, Estep, K, Cercy, K, Murray, CJL, Forouzanfar, MH, Global Burden of Diseases, I, Risk Factors, S, Stroke Experts Writing, G: Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15: 913-924, 2016.
213. Wang, WZ, Jiang, B, Wu, SP, Hong, Z, Yang, QD, Sander, JW, Du, XL, Bao, QJ: Change in stroke incidence from a population-based intervention trial in three urban communities in China. *Neuroepidemiology*, 28: 155-161, 2007.
214. van Gijn, J, Rinkel, GJ: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 124: 249-278, 2001.
215. Gabriel, RA, Kim, H, Sidney, S, McCulloch, CE, Singh, V, Johnston, SC, Ko, NU, Achrol, AS, Zaroff, JG, Young, WL: Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*, 41: 21-26, 2010.
216. Walendy, V, Stang, A: Clinical management of unruptured intracranial aneurysm in Germany: a nationwide observational study over a 5-year period (2005-2009). *BMJ Open*, 7: e012294, 2017.
217. Bilano, V, Gilmour, S, Moffiet, T, d'Espaignet, ET, Stevens, GA, Commar, A, Tuyl, F, Hudson, I, Shibuya, K: Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*, 385: 966-976, 2015.
218. Moher, D, Fortin, P, Jadad, AR, Juni, P, Klassen, T, Le Lorier, J, Liberati, A, Linde, K, Penna, A: Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet*, 347: 363-366, 1996.
219. Song, F, Parekh, S, Hooper, L, Loke, YK, Ryder, J, Sutton, AJ, Hing, C, Kwok, CS, Pang, C, Harvey, I: Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*, 14: iii, ix-xi, 1-193, 2010.

Eigene Publikation:

Etminan, N, Chang, HS, Hackenberg, K, de Rooij, NK, Vergouwen, MDI, Rinkel, GJE, Algra, A:
Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period,
Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis.
JAMA Neurol., 76(5):588-597, 2019

7 ANHANG

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 WFNS Klassifikation (mod. nach Teasdale et al. ⁴⁸)	10
Tabelle 1.2 Modifizierte Fisher Klassifikation ⁵⁹	11
Tabelle 3.1 Übersicht der 13 ausgeschlossenen Studien von de Rooij et al. ⁴ und Ausschlussgründe...30	
Tabelle 3.2 Übersicht aller eingeschlossenen 84 Studienzeiträume, aufsteigend sortiert nach der Jahresmitte	32
Tabelle 3.3 SAB Inzidenz, zeitliche Entwicklungstendenz und Relatives Risiko nach Regionen.....	41
Tabelle 3.4 Regionale rohe SAB Inzidenz und alters- und geschlechtsabhängiges RR mit 95% Konfidenzintervall	43
Tabelle 3.5 Regionale geschlechtsspezifische Inzidenz und RR Frauen/Männer mit 95% Konfidenzintervall	44

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Intraoperative Darstellung eines Aneurysmas (*) der A. cerebri media (MCA)	3
Abb. 1.2 Wandaufbau cerebraler Gefäße und Pathogenese intrakranieller Aneurysmen, exemplarisch an der A. communicans anterior und der Einfluss von Bluthochdruck und Rauchen auf Aneurysmawachstum und -ruptur	4
Abb. 1.3 cCT mit radiologischer Einteilung nach Fisher, Bild 1-4 entsprechend Grad I-IV	12
Abb. 1.4 Darstellung eines MCA-Aneurysmas (*) mittels 3D-Angiographie.....	13
Abb. 1.5 Therapieoptionen eines intrakraniellen Aneurysmas: endovaskuläres Coiling (links) und mikrochirurgisches Clipping (rechts).....	14
Abb. 2.1 Haupt- und Ergänzungskriterien für populationsbasierte Studien zur Schlaganfallinzidenz..	24
Abb. 3.1 Flussdiagramm der Literatursauswahl	29
Abb. 3.2 Forest-Plot aller Studien mit zugehöriger roher Inzidenz, sortiert nach Kontinenten und Ländern	40
Abb. 3.3 SAB Inzidenz mit regionaler Entwicklungstendenz	42
Abb. 3.4 Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen pro 100.000 Personenjahre, regional aufgeteilt: Global, Europa und Japan	46
Abb. 3.5 Zusammenhang der zeitlichen Entwicklung der SAB Inzidenz und des systolischen Blutdrucks und der Prävalenz des Rauchens	49

8 DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Nima Etminan für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete kontinuierliche Betreuung und das stetige Vertrauen danken. Danke, dass du jederzeit für mich ansprechbar warst, an mich geglaubt hast, und mir auch in den schwierigen Momenten gezeigt hast, dass am Ende des Tunnels immer ein Lichtblick ist. Danke, dass du mir deine Leidenschaft für die vaskuläre Neurochirurgie und Forschung nähergebracht hast und mir die Forschungsaufenthalte in Utrecht und die damit verbundenen wertvollen Erfahrungen ermöglicht hast.

Ich danke von ganzem Herzen allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, Herrn Prof. Dr. Gabriel J.E. Rinkel, Herrn Dr. Mervyn D.I. Vergouwen, Frau Dr. Katharina Hackenberg und Frau Dr. Nicolien de Rooij für das Engagement, die stets sachlichen und konstruktiven Hilfestellungen und die Ausdauer und Zielstrebigkeit, die zur Anfertigung der Publikation und letztendlich dieser Dissertation nötig waren. Herrn Prof. Dr. Ale Algra gilt mein ganz besonderer Dank für die geduldige und empathische Einführung in die Statistik und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Analysen und ich wünsche ihm Alles Gute für den wohlverdienten Ruhestand.

Mein ewiger Dank gilt meiner Familie, die immer für mich da ist und ohne deren Unterstützung und Liebe ich nicht da stünde, wo ich jetzt stehe. Vor allem meiner Schwester Yee-Sol und meiner Freundin Caroline danke ich für die unermüdliche Durchsicht dieser Arbeit und die Kraft und mentale Unterstützung, die zur Vollendung dieser Arbeit nötig waren.