

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Versorgungsforschung, Epidemiologie und  
gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit  
kardiovaskulärer Erkrankung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Roll

aus Mannheim

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. N. Willich  
2. Prof. Dr. med. A. Stang  
3. Prof. Dr. K. Wegscheider

Datum der Promotion: 29.01.2010

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	4
Einleitung und Zielstellung .....	5
Methodik .....	6
Ergebnisse .....	7
Diskussion.....	11
Referenzen .....	12
Anteilerklärung.....	14
Ausgewählte Publikationen.....	15
Lebenslauf .....	16
Komplette Publikationsliste.....	17
Erklärung .....	20
Danksagung .....	21

# Zusammenfassung

## Abstract

Das Thema Versorgungsforschung, Epidemiologie und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung wurde anhand drei konkreter Beispiele bearbeitet.

1)

In der peripheren Gefäßchirurgie stehen verschiedene synthetische Materialien für die Bypass-Operation zu Verfügung. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse sollen die beiden meist verwendeten synthetischen Materialien Polyetrafluorethylen (PTFE) und Dacron in ihrer Wirksamkeit bezüglich der primären Offenheitsrate verglichen werden. Dazu wurden 9 randomisiert kontrollierte Studien (RCT) identifiziert. Von diesen zeigten 7 Studien keinen signifikanten Unterschied in der primären Offenheitsrate zwischen PTFE und Dacron, ein RCT zeigte eine signifikante Überlegenheit von PTFE, und ein RCT zeigte eine signifikante Überlegenheit von Dacron. In der Meta-Analyse konnte kein Unterschied zwischen Dacron und PTFE gezeigt werden.

2)

Schlaganfall ist eine der Haupttodesursachen weltweit, wobei jedoch in manchen Ländern beobachtet wird, dass die Mortalitätsraten rückläufig sind. Zur Planung in der Gesundheitsversorgung sind zusätzlich die aktuellen Prävalenzraten des Schlaganfalls notwendig. Ziel dieses Surveys war die Bestimmung der Prävalenz von Schlaganfall und Symptomen des Schlaganfalls, sowie die Identifizierung von Risikofaktoren. Dazu wurden 75720 Berliner Haushalte angeschrieben und mit Fragebögen zu soziodemographischen Angaben, sowie Schlaganfällen und Symptomen des Schlaganfalls befragt. Von diesen antworteten 28090 (37,5%); mittleres Alter  $64,4 \pm 9,7$  Jahre; 57% Frauen. 4,2% berichteten von einem ärztlich diagnostizierter Schlaganfall (Frauen 3,7%, Männer 5,0%, altersstandardisiert für die Segi Welt Standard Population). Als Symptome wurden angegeben: Sehstörungen 2,7%, Gesichtslähmung 2,8%, Sprachstörungen 2,8%, Muskelschwäche 3,9%, Wahrnehmungsstörungen 5,0%. Für die Kombination des ärztlich diagnostizierten Schlaganfalls mit der Angabe von Seh- und/oder Sprachstörungen ergab sich eine Prävalenz von 7,3% (Frauen 6,9%, Männer 8,0%, altersstandardisiert). Eine erhöhte Schlaganfallprävalenz war assoziiert mit höherem Alter, männlichem Geschlecht, nicht-deutscher Staatsangehörigkeit, niedrigerer Schulbildung, positiver Familienanamnese eines Schlaganfalls und mit alleine lebend.

3)

Für die Risikobestimmung bei der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen werden Risiko-Scores eingesetzt, die zwischen Patienten aus Ländern mit hohem und mit niedrigem Risiko unterscheiden. Ziel dieser Studie war, die aktuellen regionalen Unterschiede der Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit bzw. durch zerebrovaskuläre Erkrankungen in den europäischen Ländern zu ermitteln.

Mortalitätsraten wurden von den statistischen Ämtern für das Jahr 2000 zu Verfügung gestellt und altersstandardisiert für Männer und Frauen (45-74 Jahre) berechnet. Für Mortalität an ischämischer Herzkrankheit zeichnete sich ein Nord-Ost zu Süd-West-Gradient ab mit erhöhten Mortalitätsraten in Litauen, der Slowakei und Estland, während für Mortalität an zerebrovaskulären Erkrankungen eher die zentralen europäischen Länder niedrige Raten aufwiesen und Länder wie Estland, Bulgarien, Mazedonien, aber auch Teile Portugals hohe Mortalitätsraten zeigten.

## **Einleitung und Zielstellung**

1)

In verschiedenen Bereichen des menschlichen Gefäßsystems können arteriosklerotische Veränderungen zu Durchblutungsstörungen führen. Neben der medikamentösen Therapie und der Einstellung verschiedener Risikofaktoren können vor allem langstreckige Gefäßverschlüsse durch die Anlage eines Bypass überbrückt werden. Dabei kommen verschiedene Materialien zum Einsatz: neben dem autologen Bypass mit körpereigenen Venen werden alloplastische (synthetische) Bypass-Materialien wie Polyetrafluorethylen (PTFE) oder Polyester (Dacron) verwendet [1]. Vor allem im Bereich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit finden die synthetischen Bypass-Materialien ihre Verwendung, um die autologe Vene für einen späteren koronaren Bypass zu bewahren. Welches der beiden gängigsten Materialien (PTFE und Dacron) hierbei zu bevorzugen ist, ist jedoch bisher unklar. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse soll daher die Wirksamkeit von PTFE und Dacron als Bypassmaterialien in der peripheren Gefäßchirurgie verglichen werden.

2)

Der Schlaganfall ist eine der Haupttodesursachen weltweit, wobei in Europa jedoch ein rückgängiger Trend der Mortalitätsraten zu beobachten ist [2], [3]. Unklar ist, wie hoch die Prävalenz von Schlaganfall (insbesondere in Deutschland) ist. Es ist anzunehmen, dass durch die nach wie vor stetig anwachsende Lebenserwartung, die Prävalenzraten ebenfalls ansteigen. Ziel der vorliegenden Studie ist, die Prävalenz von Schlaganfall und Symptomen

des Schlaganfalls in Berlin bei Männer und Frauen zu bestimmen. Zudem sollen Risikofaktoren für Schlaganfall untersucht werden.

3)

In der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in Europa wird zur Risikoabschätzung ein Risikoscore (ESC-Score) aus verschiedenen Faktoren gebildet (u. a. Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck). Bei der Bestimmung dieses Scores wird für Länder mit hohem und mit niedrigem Risiko unterschieden, um die regionale Variation zu berücksichtigen [4]. Als Länder mit niedrigem Risiko gelten Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, Spanien, Schweiz und Portugal. Alle anderen europäischen Länder werden als Länder mit hohem Risiko eingestuft. Ziel unserer Studie war, geschlechtsspezifische regionale Unterschiede in der Mortalität durch ischämische Herzkrankheit (IHK) und durch zerebrovaskuläre Erkrankungen in europäischen Ländern zu aktualisieren.

## **Methodik**

1)

In einer systematischen Literaturrecherche wurden über 15 Datenbanken (MEDLINE, Cochrane-Library (CENTRAL), EMBASE, u. a.) nach relevanten Publikationen durchsucht. Einschlusskriterien waren: randomisiert kontrollierte Studien (RCT), Veröffentlichung in Englisch oder Deutsch, Veröffentlichung zwischen 1999 und 2008. Ausgeschlossen wurden Fallserien, retrospektive Studien und Studien, die die autologe Vene mit synthetischen Materialien verglichen. Die Qualität der Studien wurde anhand von standardisierten Checklisten beurteilt. Als primärer Endpunkt wurde die primäre Offenheitsrate (primary patency) betrachtet. Sekundäre Endpunkte waren sekundäre Offenheitsrate, Infektionsrate, Amputationsrate und perioperative Mortalität.

Für die Meta-Analyse wurden zunächst Hazard-Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressions-Modells aus den Überlebenszeitdaten, die in den Publikationen dargestellt wurden, berechnet. Diese Hazard-Ratios wurden in der Meta-Analyse zu einem Random-Effect-Modell zusammengefasst. Die Heterogenität der Studien wurde mit der chi-quadrat-verteilten Q-Teststatistik überprüft und das Maß an Heterogenität wurde mittels  $I^2$  angegeben.

2)

Diese Studie ist Teil der ‚Berliner Akuter Schlaganfall Studie‘ (BASS), einem Projekt der Versorgungsforschung im Kompetenznetz Schlaganfall [5], [6]. Dabei wurden 75720 Haushalte in Berlin, in denen mindestens eine Person über 50 Jahre lebt, angeschrieben. Mittels Fragebogen wurden soziodemographische Daten (Alter, Geschlecht, Schulbildung, Staatsangehörigkeit, alleine lebend) erhoben. Schlaganfall und Schlaganfallsymptome

wurden mit Hilfe einer adaptierten Version des SSQ-Fragebogens (Stroke Symptom Questionnaire) [7] bestimmt. Der SSQ beinhaltet Fragen zu Symptomen wie Sehstörung, Gesichtslähmung, Sprachstörung, Muskelschwäche und Wahrnehmungsstörung, sowie Fragen zu frühem Schlaganfall (durch einen Arzt diagnostiziert) und Schlaganfällen in der Familie.

Prävalenzen und 95%-Konfidenzintervalle (KI) [8] wurden altersstandardisiert für die Segi Welt Standard Population [9] berechnet. Der Einfluss von Risikofaktoren auf Schlaganfall wurden mit multipler logistischer Regression bestimmt und als Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

3)

Daten zur Mortalität durch ischämische Herzkrankheit bzw. durch zerebrovaskuläre Erkrankungen für das Jahr 2000 wurden von den statistischen Ämtern der jeweiligen europäischen Länder für die Altersgruppen 45-74 Jahre zu Verfügung gestellt. Für ischämische Herzkrankheit wurden die ICD-10-Codes I20-I25 verwendet, für zerebrovaskuläre Erkrankung die ICD-10-Codes I60-I69. Mortalitätsraten wurden altersstandardisiert für Männer und Frauen getrennt sowie insgesamt zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die Altersstandardisierung erfolgte mit der Methode der direkten Standardisierung auf die Europäische Standardpopulation (1976). 95%-Konfidenzintervalle der standardisierten Raten wurden basierend auf der Gamma-Verteilung bestimmt [8].

## **Ergebnisse**

1)

Neun randomisiert kontrollierte Studien zum Vergleich von Dacron und PTFE wurden in das systematische Review eingeschlossen. Davon zeigten zwei Studien signifikante Ergebnisse (in einer Studie waren Bypässe aus PTFE nach 2 Jahren überlegen, in einer Studie waren Bypässe aus Dacron nach 2 Jahren überlegen), während 7 Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen PTFE und Dacron in Bezug auf die primäre Offenheitsrate zeigen konnten.

In der Meta-Analyse mit Daten aus 5 RCTs zur primären Offenheitsrate war kein Material dem anderen überlegen (Hazard Ratio 1,04, 95%-Konfidenzintervall [0,85;1,28]), Abbildung 1.1. Auch für die sekundäre Offenheitsrate konnte kein Unterschied gezeigt werden (Hazard Ratio 1,02, 95%-Konfidenzintervall [0,65;1,62]), Abbildung 1.2. In den weiteren sekundären Endpunkten waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen Dacron und PTFE zu finden. Es

zeigte sich keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien (primäre Offenheitsrate:  $p=0,32$ ,  $I^2=14\%$ ; sekundäre Offenheitsrate:  $p=0,24$ ,  $I^2=26\%$ ).

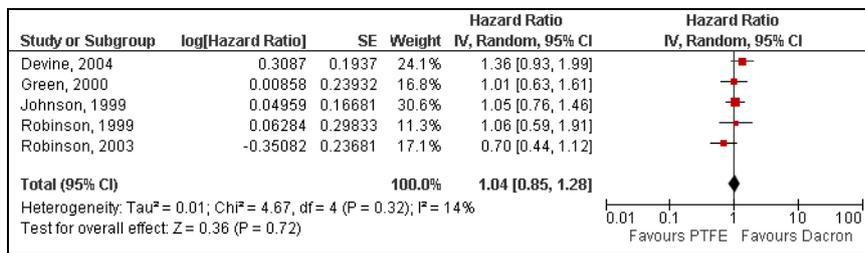


Abb. 1.1. Forrestplot und Meta-Analyse der Hazard Ratios der primären Offenheitsrate für den Vergleich von Dacron und PTFE

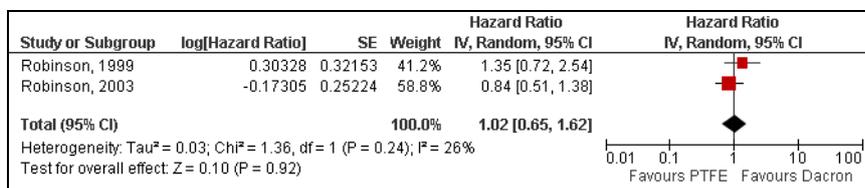


Abb. 1.2. Forrestplot und Meta-Analyse der Hazard Ratios der sekundären Offenheitsrate für den Vergleich von Dacron und PTFE

2)

Insgesamt haben 28090 (37,5%) der angeschriebenen Personen geantwortet, darunter waren 57% Frauen (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung 62,9 Jahre  $\pm$  8,9 für Männer, 65,5  $\pm$  10,2 für Frauen und 64,4  $\pm$  9,7 insgesamt).

Es berichteten 2,7% der Teilnehmer über Sehstörungen in der Vergangenheit, 2,8 % über Gesichtslähmung, 2,8% über Sprachstörungen, 3,9% über Muskelschwäche und 5,0% über Wahrnehmungsstörungen. Ein ärztlich diagnostizierter Schlaganfall wurde von 4,2% angegeben, 95%-KI [2,9;5,6] (Frauen 3,7%, 95%-KI [2,5;5,0], Männer 5,0%, 95%-KI [3,6;6,5]; altersstandardisiert). Für die Kombination des ärztlich diagnostizierten Schlaganfalls mit der Angabe von Seh- und/oder Sprachstörungen ergab sich eine Prävalenz von 7,3%, 95%-KI [5,4;9,1] (Frauen 6,9%, 95%-KI [5,1;8,7], Männer 8,0%, 95%-KI [6,1;9,9]; altersstandardisiert). Merkmale, die mit einer erhöhten Prävalenz assoziiert waren, waren höheres Alter (Odds Ratio 1,04, 95%-KI [1,04;1,05]), männliches Geschlecht (OR 1,26, 95%-KI [1,24;1,42]), nicht-deutsche Staatsangehörigkeit (OR 2,94, 95%-KI [2,36;3,67]), niedrigere Schulbildung (OR 1,29, 95%-KI [1,14;1,46]), positive Familienanamnese eines Schlaganfalls (OR 1,39, 95%-KI [1,25;1,55]) und alleine lebend (OR 1,23, 95%-KI [1,09;1,38]).

3)

Es zeigen sich beachtliche regionale Unterschiede, sowohl in Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit als auch durch zerebrovaskuläre Erkrankungen. Dabei scheint sich für die ischämische Herzkrankheit ein Nord-Ost zu Süd-West-Gradient abzuzeichnen mit niedrigen Mortalitätsraten in Frankreich, Portugal, Italien und Spanien und erhöhten Raten in Litauen, der Slowakei, Estland und Lettland (Abbildungen 3.1 und 3.2 sowie Tabelle 3.1).

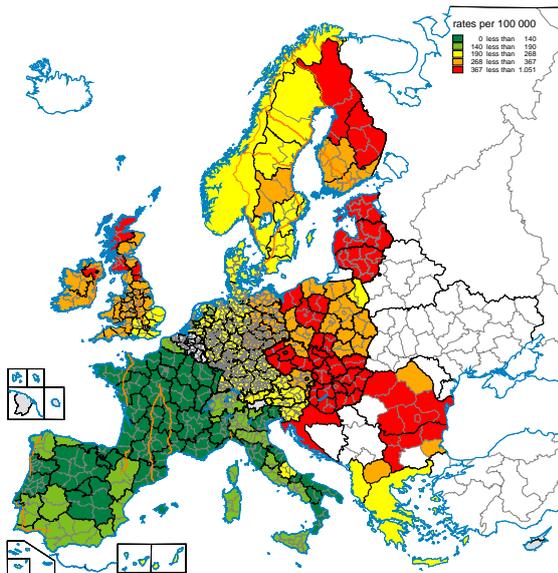


Abbildung 3.1. Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit, Männer

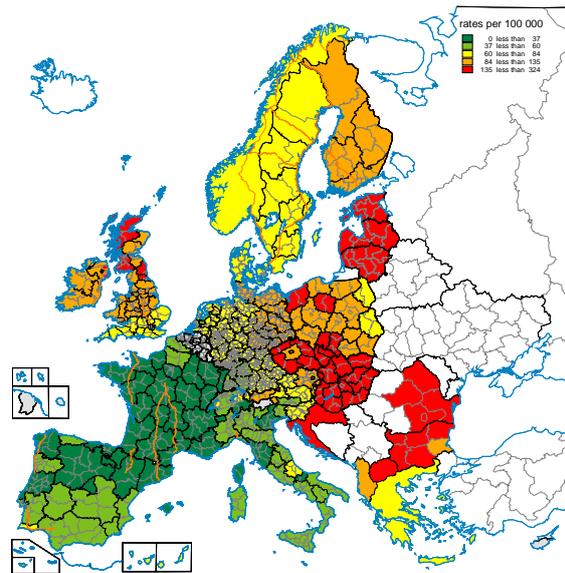


Abbildung 3.2. Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit, Frauen

Ein etwas anderes Muster zeigt sich für die Mortalität durch zerebrovaskuläre Erkrankungen. Hier sind die niedrigsten Raten eher im Zentrum Europas zu sehen (Schweiz, Frankreich, Norwegen, Spanien, Niederlande), während höhere Raten im Osten (Estland, Bulgarien, Mazedonien, Lettland) aber auch im Süden zu finden sind (Portugal, Griechenland), Abbildungen 3.3. und 3.4 sowie Tabelle 3.1.

Auch innerhalb Deutschlands finden sich regionale Unterschiede in den Mortalitätsraten für ischämische Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen mit erhöhten Mortalitätsraten in den ostdeutschen Bundesländern.

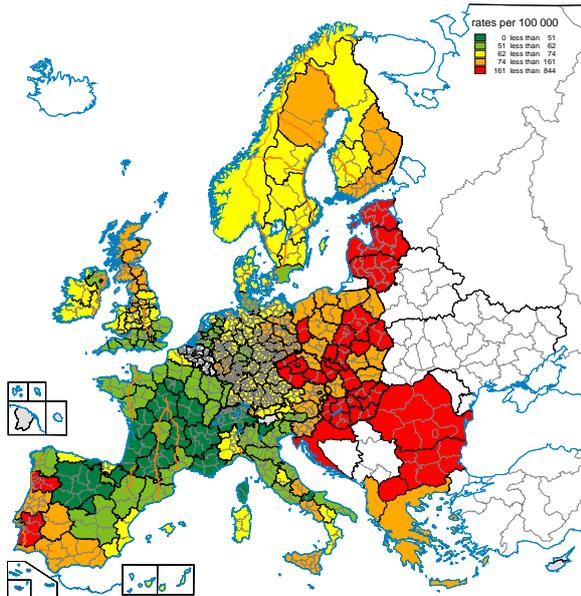


Abbildung 3.3. Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, Männer

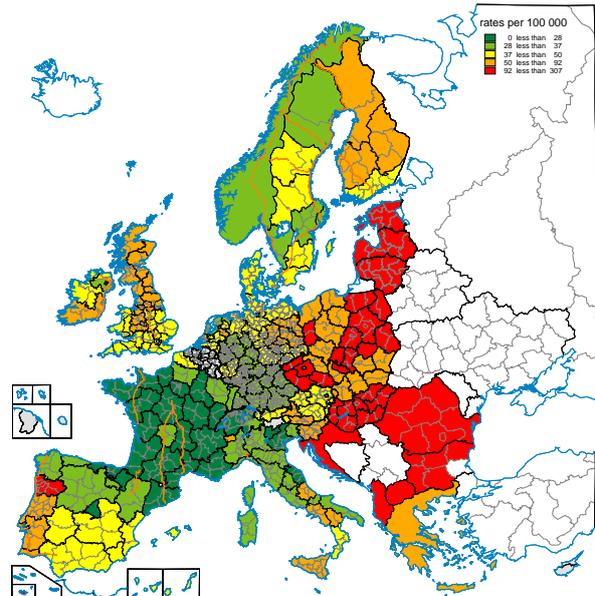


Abbildung 3.4. Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, Frauen

In Tabelle 3.1. sind die standardisierten Mortalitätsraten mit 95%-Konfidenzintervallen insgesamt (für Männer und Frauen gemeinsam) angegeben.

Tabelle 3.1 Altersstandardisierte Mortalitätsraten (45-74 Jahre) in Europa (2000)

Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit (pro 100000)			Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch zerebrovaskuläre Erkrankungen (pro 100000)			Altersstandardisierte Mortalitätsraten durch ischämische Herzkrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (pro 100000)		
Land	SMR	95%-KI	Land	SMR	95%-KI	Land	SMR	95%-KI
Frankreich	65	59–71	Schweiz	27	23–31	Schweiz	731	711–752
Portugal	87	80–94	Frankreich	37	32–41	Schweden	765	745–786
Italien	91	84–98	Norwegen	47	41–52	Italien	767	746–788
Spanien	92	85–99	Spanien	48	43–53	Spanien	786	765–807
Schweiz	97	90–104	Niederlande	49	44–54	Griechenland	816	795–838
Niederlande	125	117–134	Italien	49	44–54	Norwegen	826	804–848
Dänemark	134	126–143	Schweden	51	46–56	Frankreich	845	823–868
Slowenien	140	131–149	Deutschland	52	47–58	Österreich	880	857–902
Griechenland	144	135–153	Dänemark	54	48–59	Niederlande	913	891–936
Norwegen	144	136–153	England/Wales	56	51–62	England/Wales	928	906–951
Schweden	153	144–162	Österreich	57	52–63	Finnland	930	907–953
Deutschland	157	148–167	Nordirland	58	52–63	Deutschland	935	912–958
Albanien	164	148–167	Irland	60	54–65	Nordirland	941	919–965
Österreich	170	160–179	Finnland	67	61–73	Portugal	948	925–971
Schottland	175	166–185	Schottland	82	76–89	Albanien	996	973–1019
England/Wales	202	191–212	Griechenland	87	80–94	Irland	1032	1008–1056
Finnland	222	211–233	Slowenien	99	92–107	Dänemark	1096	1071–1121
Irland	223	212–234	Slowakei	107	100–114	Schottland	1180	1155–1206
Nordirland	227	216–238	Portugal	121	113–129	Slowenien	1181	1156–1208
Mazedonien	232	220–243	Tschechien	127	119–135	Tschechien	1301	1274–1329
Polen	232	221–244	Polen	128	120–137	Polen	1435	1406–1464
Kroatien	242	231–254	Litauen	140	131–148	Mazedonien	1458	1430–1487

Tschechien	267	254–278	Albanien	168	159–178	Kroatien	1456	1428–1484
Bulgarien	271	259–284	Ungarn	180	170–189	Litauen	1514	1484–1545
Rumänien	322	308–335	Kroatien	209	198–219	Slowakei	1532	1502–1562
Ungarn	343	329–357	Rumänien	255	242–267	Rumänien	1616	1586–1647
Litauen	357	343–371	Lettland	259	248–271	Bulgarien	1617	1587–1648
Slowakei	369	355–383	Mazedonien	263	252–275	Ungarn	1755	1723–1788
Estland	446	430–461	Bulgarien	285	272–297	Lettland	1759	1727–1792
Lettland	461	445–477	Estland	346	332–360	Estland	1763	1731–1796

SMR: Standardisierte Mortalitätsrate, KI: Konfidenzintervall

## Diskussion

1)

Das vorliegende systematische Review und die Meta-Analyse zeigen für den Vergleich von Dacron und PTFE als Bypassmaterialien in der peripheren Gefäßchirurgie keinen Vorteil eines der Materialien über das andere. Als Studien wurden nur RCTs eingeschlossen, welche in Therapiefragen die höchsten Evidenz liefern. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war jedoch mittelmäßig. Nur in 4 der 9 Studien wurde eine adäquate Fallzahlschätzung berichtet, so dass die meisten Studien eventuell zu klein waren, um signifikante Unterschiede zu entdecken. Des Weiteren war die Darstellung von Unterschieden in Baseline-Charakteristika sehr heterogen (nur 4 Studien berichteten eine Adjustierung für potentielle Confounder). Für 5 der 9 eingeschlossenen Studien waren veröffentlichte Daten verfügbar, die in die Meta-Analyse eingehen konnten. Die Ergebnisse der Meta-Analyse könnten sich daher ändern, wenn zusätzliche Daten zugänglich wären.

Unklar ist, ob beschichtete Bypassmaterialien (z. B. Heparin-beschichtetes Dacron) Vorteile in Bezug auf die Offenheitsraten zeigen könnten. Dies könnte Gegenstand weiterer Studien sein, ebenso wie die Identifizierung möglicher Subgruppen von Patienten, die von einem Material profitieren könnten. Zukünftige Studien sollten eine ausreichend große Fallzahl einschließen, um Unterschiede (oder Äquivalenz) zeigen zu können.

2)

Die beobachtete Prävalenz des Schlaganfalls liegt im Bereich von Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen (für Deutschland und weltweit), insbesondere wenn nur der ärztlich diagnostizierte Schlaganfall betrachtet wird. Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die große Fallzahl von 28090. Die Responserate von 37,5% liegt im Bereich der Responseraten anderer Querschnittsstudien zu diesem Thema. Ein Nonresponder-Bias kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, falls sich Nonresponder systematisch von den Teilnehmern unterscheiden. Eine weitere mögliche Schwäche liegt in den Selbstangaben der Teilnehmer.

Dies könnte dazu führen, dass Angaben zu Schlaganfall und/oder Schlaganfallsymptomen fehlerhaft gemacht wurden. Eventuell wurden auch Transitorische ischämische Attacken (TIA) fälschlicherweise als Schlaganfall gewertet.

Generell kann in Prävalenz-Surveys zum Schlaganfall von einer Unterschätzung der Fälle ausgegangen werden; dies könnte durch die Hinzunahme von Fällen mit Seh- und/oder Sprachstörungen ausgeglichen werden.

3)

Europäische Mortalitätsraten für ischämische Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen unterliegen großen regionalen Unterschieden. Als Gründe für diese beobachteten Unterschiede sind verschiedene Faktoren denkbar, darunter sozioökonomische Faktoren wie Bildung, Einkommen oder Beschäftigungsverhältnis, psychosoziale Faktoren wie Stress oder Depressionsprävalenz, die klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Übergewicht, Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Rauchen oder Bewegung, sowie Unterschiede in der medizinischen Versorgung. Da in den aktuellen Leitlinien für die Risikobestimmung zwischen Hoch- und Niedrigrisikoländern unterschieden wird, sollte diese Einteilung gemäß derzeitiger Mortalitätsrisiken erfolgen, um eine Unter- oder Überbehandlung zu verhindern. Die Daten dieser Studie sowie regelmäßig erhobene Mortalitätsdaten können dazu beitragen.

## Referenzen

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL *et al.*: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006, 113: e463-e654.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS: Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003, 2: 43-53.

3. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mahonen M, Tuomilehto J, Asplund K: Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003, 34: 1833-1840.
4. De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J *et al.*: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003, 24: 1601-1610.
5. Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Selim D, Bruggenjürgen B *et al.*: Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur J Neurol* 2005, 12: 862-868.
6. Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Reich A, Roll S *et al.*: Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke* 2006, 37: 946-950.
7. Berger K, Hense HW, Rothdach A, Weltermann B, Keil U: A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations. *Neuroepidemiology* 2000, 19: 245-257.
8. Fay MP, Feuer EJ: Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Stat Med* 1997, 16: 791-801.
9. Segi M. Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57). 1960. Sendai, Tohoku University of Medicine.

# Anteilserklärung

Erklärung über den Eigenanteil der ausgewählten Publikationen:

## Publikation 1

**Roll S**, Muller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W, Willich SN. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery - systematic review and meta-analysis. BMC Surg 2008; 8:22.

Beitrag: 70 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführung der Literaturrecherche (Bestimmung der Recherche Kriterien und der Schlagworte)
- Auswahl der relevanten Literatur
- Bewertung und Datenextraktion der eingeschlossenen Studien
- Durchführung der Meta-Analyse
- Erstellung des Manuskripts

## Publikation 2

Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, **Roll S**, Rossnagel K, Reich A, Wagner A, Einhaupl KM, Willich SN, Villringer A. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. Neuroepidemiology 2008; 30(1):51-57.

Beitrag: 20 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Statistische Analyse der Daten
  - Berechnung von altersstandardisierten Prävalenzen (direkte Standardisierung bzgl. Studienpopulation und Segi-Weltpopulation; inkl. Konfidenzintervalle (basierend auf Gamma-Verteilung)
  - Bestimmung von Risikofaktoren für Schlaganfall (multiple logistische Regression)
- Erstellung des Texts zur statistischen Analyse des Manuskripts
- Kritische Revision des gesamten Manuskripts

## Publikation 3

Muller-Nordhorn J, Binting S, **Roll S**, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J 2008; 29(10):1316-1326.

Beitrag: 25 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Statistische Analyse der Daten: Berechnung von altersstandardisierten regionalen Mortalitätsraten (direkte Standardisierung) inkl. Konfidenzintervalle (basierend auf Gamma-Verteilung)
- Erstellung des Texts zur statistischen Analyse des Manuskripts
- Kritische Revision des gesamten Manuskripts

## Ausgewählte Publikationen

Roll S, Muller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W, Willich SN. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery - systematic review and meta-analysis. *BMC Surg* 2008; 8(1):22.

Impact Factor: 1.00 (unofficial 2007)

Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Roll S, Rossnagel K, Reich A, Wagner A, Einhaupl KM, Willich SN, Villringer A. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology* 2008; 30(1):51-57.

Impact Factor: 2.2

Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29(10):1316-1326.

Impact Factor: 7,9

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

# Komplette Publikationsliste

## 2009

Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, **Roll S**, Haeusler KG, Reich A, Willich SN, Villringer A, Muller-Nordhorn J. Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. Eur J Neurol. 2009 Feb 19. [Epub ahead of print]

Keil T, Lau S, **Roll S**, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, Wahn U, Willich SN, Kulig M. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. Allergy. 2009; 64(3): 445 - 451

## 2008

**Roll S**, Muller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W et al. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery - systematic review and meta-analysis. BMC Surg 2008; 8:22.

Eller E, **Roll S**, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, von BA et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative. Allergy 2008; 63(11):1491-1498.

Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, **Roll S**, Koch M et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2008; 15(4):1083-1097.

Bockelbrink A, **Roll S**, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. Surv Ophthalmol 2008; 53(4):359-367.

Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, **Roll S**, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008; 15(3):239-246.

Keil T, Witt CM, **Roll S**, Vance W, Weber K, Wegscheider K et al. Homoeopathic versus conventional treatment of children with eczema: a comparative cohort study. Complement Ther Med 2008; 16(1):15-21.

Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, **Roll S**, Rossnagel K, Reich A et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. Neuroepidemiology 2008; 30(1):51-57.

Muller-Nordhorn J, Binting S, **Roll S**, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J 2008; 29(10):1316-1326.

Witt CM, Reinhold T, Brinkhaus B, **Roll S**, Jena S, Willich SN. Acupuncture in patients with dysmenorrhea: a randomized study on clinical effectiveness and cost-effectiveness in usual care. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(2):166-168.

Gruber C, Keil T, Kulig M, **Roll S**, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19(6):505-512.

## 2007

Muller-Riemenschneider F, **Roll S**, Friedrich M, Zieren J, Reinhold T, von der Schulenburg JM et al. Medical effectiveness and safety of conventional compared to laparoscopic incisional hernia repair: a systematic review. *Surg Endosc* 2007; 21(12):2127-2136.

Adler A, **Roll S**, Marowski B, Drossel R, Rehs HU, Willich SN et al. Appropriateness of colonoscopy in the era of colorectal cancer screening: a prospective, multicenter study in a private-practice setting (Berlin Colonoscopy Project 1, BECOP 1). *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10):1628-1638.

Rossnagel K, **Roll S**, Willich SN. The clinical effectiveness of rosehip powder in patients with osteoarthritis. A systematic review. *MMW Fortschr Med* 2007; 149(11):51-56.

Detjen AK, Keil T, **Roll S**, Hauer B, Mauch H, Wahn U et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3):322-328.

Bruggenjürgen B, Rossnagel K, **Roll S**, Andersson FL, Selim D, Muller-Nordhorn J et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 2007; 10(2):137-143.

McBride D, Bruggenjürgen B, **Roll S**, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24(1):65-72.

Englert H, Schaefer G, **Roll S**, Ahlers C, Beier K, Willich S. Prevalence of erectile dysfunction among middle-aged men in a metropolitan area in Germany. *Int J Impot Res* 2007; 19(2):183-188.

## 2006

Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, **Roll S**, Klein M et al. Emergency department delays in acute stroke - analysis of time between ED arrival and imaging. *Eur J Neurol* 2006; 13(3):225-232.

Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Reich A, **Roll S** et al. Two simple questions to diagnose post-stroke depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74(5):251-256.

Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Reich A, **Roll S** et al. Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke* 2006; 37(4):946-950.

Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Reich A, **Roll S** et al. Medical management in patients following stroke and transitory ischemic attack: a comparison between men and women. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(5-6):329-335.

Muller-Nordhorn J, **Roll S**, Bohmig M, Nocon M, Reich A, Braun C et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion* 2006; 74(2):118-125.

Heinze C, Halfens RJ, **Roll S**, Dassen T. Psychometric evaluation of the Hendrich Fall Risk Model. *J Adv Nurs* 2006; 53(3):327-332.

## 2005

Müller-Nordhorn J, Brüggjenjürgen B, Böhmig M, Selim D, Reich A, Noesselt L, **Roll S**, Wiedenmann B, Willich SN. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5):405-415.

Witt C, Keil T, Selim D, **Roll S**, Vance W, Wegscheider K et al. Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther Med* 2005; 13(2):79-86.

Bruggenjurgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, **Roll S** et al. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7):723-731.

Nolte CH, Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Müller-Nordhorn J, **Roll S**, Reich A et al. Gender differences in knowledge of stroke in patients with atrial fibrillation. *Prev Med* 2005; 41(1):226-231.

Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Reich A, **Roll S** et al. The use of the 12-item short-form health status instrument in a longitudinal study of patients with stroke and transient ischaemic attack. *Neuroepidemiology* 2005; 24(4):196-202.

Kulig M, Keil T, **Roll S**, Lau S, Willich S, Wahn U und die MAS Gruppe. Passive Tabakrauchexposition bei allergischen und nicht allergischen Kindern: Prävalenz, Expositionsmuster und Einflussfaktoren. *Allergo J* 2005; 14:120-121.

## 2004

Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, **Roll S**, Wegscheider K et al. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med* 2004; 44(5):476-483.

Müller-Nordhorn J, **Roll S**, Willich SN. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart* 2004; 90(5):523-527.

## Erklärung

„Ich, Stephanie Roll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Versorgungsforschung, Epidemiologie und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Stefan N. Willich sowie meinen Kollegen am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie für die Unterstützung meiner Arbeit und die angenehme und anregende Arbeitsatmosphäre.

Des weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung und Geduld bedanken.