

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

der Universität Ulm

Institutsdirektor: Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH

Metabolische Faktoren und Amyotrophe  
Lateralsklerose in Vorarlberg

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von:

Marie-Christine Julie Barwasser

Aus Stuttgart

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. G. Nagel

2. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. K. Rapp

Tag der Promotion: 13.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Ätiologie .....	1
1.3 Diagnose.....	3
1.4 Klinische Symptome.....	3
1.5 Therapie .....	5
1.6 Prognose .....	5
1.7 Forschungsstand .....	6
1.8 Fragestellung.....	7
2 Material und Methoden .....	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	8
2.3 Ethik .....	9
2.4 Datenerfassung .....	9
2.5 ALS-Mortalität.....	10
2.6 Einflussgrößen.....	11
2.7 Statistische Methoden .....	13
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Geschlecht.....	18
3.2 Alter zum Untersuchungs- und Todeszeitpunkt.....	18
3.3 Nachbeobachtungsdauer und Untersuchungshäufigkeit.....	20
3.4 Blutzucker und Diabetes mellitus .....	20
3.5 Triglyceride und Hypertriglyceridämie .....	21
3.6 Cholesterin und Hypercholesterinämie.....	22
3.7 Gammaglutamyltransferase .....	23
3.8 BMI.....	24

3.9	Blutdruck.....	26
3.10	Metabolisches Syndrom .....	27
3.11	Rauchen .....	28
3.12	Beschäftigung.....	29
3.13	Multivariate Analyse der Assoziation zwischen metabolischen Faktoren und ALS-Mortalität.....	30
4	Diskussion .....	35
4.1	Ergebnisse .....	35
4.2	Stärken und Schwächen.....	35
4.3	Geschlechterverteilung.....	37
4.4	Alter und Sterbealter .....	38
4.5	Nachbeobachtungsdauer und Untersuchungshäufigkeit.....	40
4.6	Metabolische Faktoren und Erkrankungen .....	40
4.6.1	Blutzucker und Diabetes mellitus.....	41
4.6.2	Lipide .....	43
4.6.2.1	Triglyceride.....	43
4.6.2.2	Cholesterin.....	44
4.6.3	Gammaglutamyltransferase .....	45
4.6.4	Metabolisches Syndrom .....	45
4.7	Blutdruck.....	46
4.8	Body Mass Index .....	47
4.9	Rauchen .....	49
4.10	Beschäftigungsverhältnis .....	50
4.11	Harnsäure.....	51
4.12	Methoden .....	52
5	Zusammenfassung.....	53
6	Literaturverzeichnis .....	55
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	64
8	Lebenslauf.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

AKS = Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin

ALS = Amyotrophe Lateralsklerose

AMORIS = Apoprotein-related Mortality Risk

ATP III = United States Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program

BMI = Body Mass Index

bmi\_kat2 = Body Mass Index Kategorien

Chol. = Cholesterin

cm = Zentimeter

EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FDA = Food and Drug Administration

FTD = Frontotemporale Demenz

FVC = Forcierte Vitalkapazität

GGT = Gammaglutamyltransferase

GENEVA = Genes and Environmental Exposures in Veterans with Amyotrophic Lateral Sclerosis

GGT\_kat = Gammaglutamyltransferasekategorien

GU = Gesundenuntersuchung

HDL = High Density Lipoprotein

Hypercholesterin = Hypercholesterinämie

Hypertriglic = Hypertriglyceridämie

ICD-9 = International Statistical Classification of Diseases, 9th revision

ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases, 10th revision

kg = Kilogramm

kg/m<sup>2</sup> = Kilogramm pro Quadratmeter

KI = Konfidenzintervall

LDL = Low Density Lipoprotein

Log = Logarithmiert

MAP = Mean Arterial Pressure = Mittlerer Arterieller Druck

mg/dl = Milligramm pro Deziliter

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

mmol/l = Millimol pro Liter

MND = Motor Neuron Disease = Motoneuronerkrankung

MW = Mittelwert

N = Anzahl Fälle

N Obs = Anzahl Probanden in einer Kategorie

NASH = Nicht-Alkoholische Steatohepatitis

NCEP = National Cholesterol Education Program

OGTT = Oraler Glucosetoleranztest

PROCAM = Prospective Cardiovascular Munster Study

Q1 = unteres Quartil = 1. Quartil

Q3 = oberes Quartil = 3. Quartil

Ref. = Referenzwert

RR dias. = diastolischer Blutdruck

RR sys. = systolischer Blutdruck

SD = Standardabweichung

TG = Triglyceride

U/l = Units pro Liter

VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme

VLDL = Very Low Density Lipoprotein

WHO = World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 70 % an den Motoneuronen Erkrankungen (MND) handelt es sich bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) um die häufigste degenerative Erkrankung der Motoneurone [53]. Sie tritt in Europa mit einer Inzidenz von ca. 2-3/100000/Jahr [2,38,51] auf und betrifft vor allem ältere Patienten, mit einem medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren [56]. Die Inzidenz steigt insbesondere ab dem 40. Lebensjahr und erreicht ihr Maximum zwischen 65 bis 69 Jahren bei Frauen und zwischen 70 bis 74 Jahren bei Männern [51]. Bis zu 10 % der Patienten sind unter 40 Jahre alt [53]. Es wird vermutet, dass die Erkrankung erst in höherem Alter auftritt, da sie altersbedingte auslösende Faktoren in Form eines sogenannten „second hit“ benötigt [21,92]. Aus bisher unbekanntem Gründen nimmt die Inzidenz ab dem 75. Lebensjahr wieder ab [72]. Es handelt sich um eine progressive Erkrankung, die i.d.R. rapide fortschreitet und tödlich verläuft. Das mediane Überleben ab Diagnose beträgt 3-4 Jahre [53,55]. Nach 6 Jahren liegt die Mortalität bei 90 % [34]. Bisher sind noch keine kurativen Therapien etabliert, was u.a. durch die meist erst spät im Krankheitsverlauf mögliche Diagnose bedingt ist [38]. Angesichts der Altersstruktur westlicher Gesellschaften wird für die kommenden Jahre mit einer steigenden ALS-Inzidenz gerechnet [72].

## 1.2 Ätiologie

Bisher sind weder Ursachen noch Auslöser der Erkrankung ausreichend geklärt. Circa 95 % der Fälle in Deutschland treten sporadisch auf, bei 5 % zeigt sich eine familiäre Häufung [34]. Es wurden bereits 29 verschiedene Genmutationen mit unterschiedlichen Erbgängen mit der familiären Form der ALS in Verbindung gebracht, einige davon sind ebenfalls mit frontotemporaler Demenz (FTD) assoziiert. Allerdings lassen sich weniger als ein Drittel aller ALS-Fälle auf diese Mutationen zurückführen [25].

Einige Risikofaktoren, die vermutlich auch eine ätiologische Bedeutung haben, wurden bereits erkannt. Zum Beispiel zeigen ALS-Patienten häufig einen generalisierten Hypermetabolismus [26]: So wurden in einer französischen Studie zum Zeitpunkt der Diagnose bei 9,8 % der Patienten eine Unterernährung und bei 47,5 % ein

Hypermetabolismus festgestellt [7]. Dieser Hypermetabolismus trat bereits in frühen Erkrankungsstadien auf [62].

Auch das Metabolische Syndrom wurde schon mehrfach mit einer ALS in Verbindung gebracht [1,29,100]. Beim Metabolischen Syndrom handelt es sich nicht um eine Diagnose der International Statistical Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), sondern um ein Instrument zur besseren Abschätzung des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 [4]. Blutzucker, Blutdruck, Triglyceride (TG), High Density Lipoprotein (HDL) Fraktion und Taillenumfang werden zur Diagnose eines Metabolischen Syndroms verwendet.

Zunehmendes Alter [86,91], männliches Geschlecht [55,86,91], Rauchen [3,38,91] und familiäre Belastung [86] gelten als die einzigen gesicherten Risikofaktoren für das Auftreten einer ALS, wobei in jüngeren Studien die Prädominanz männlicher Patienten deutlich abnahm und davon ausgegangen wird, dass sich das Geschlechterverhältnis zunehmend angleicht [50,51].

Ein niedriger Body Mass Index (BMI) und eine schnelle Abnahme des BMI waren in mehreren Kohortenstudien mit einer höheren ALS-Inzidenz und Mortalität assoziiert [29,36,49,55,62,75]. Marin et al. (2011) stellten eine erhöhte ALS-Mortalität bei Unterernährung fest [54].

Als weitere mögliche Risikofaktoren wurden extreme körperliche Aktivität [28] und Berufe im Profisport oder als Soldaten vorgeschlagen [31,46,75]. Talbot et al. (2009) stellten allerdings die Vermutung auf, dass hier ein umgekehrter Zusammenhang besteht: bestimmte genetische Faktoren prädisponieren Personen dazu Profisportler oder Soldaten zu werden. Dieses genetische Profil ist gleichzeitig der Grund für schädigende Effekte auf das motorische System [86]. Möglicherweise ist so ebenfalls die Assoziation zwischen niedrigem BMI und Erkrankungshäufigkeit zu erklären, da sportlich aktive Menschen eher niedrigere BMIs haben [75]. Auch die in mehreren Studien festgestellte hohe Frequenz an Traumata bei ALS-Patienten ist ein möglicher Störfaktor in dieser Konstellation. Es ist anzunehmen, dass sportlich aktivere Menschen bei ihrer sportlichen Aktivität, bzw. bei ihrem militärischen Dienst häufiger Traumata erleiden und somit häufiger an ALS erkranken [31,46,75]. In der GENEVA-Kohorte fanden Mariosa et al. (2017) ein geringes Bildungsniveau häufiger mit ALS assoziiert [55].

Auch ein eigentlich gesundes Lipidprofil (hoher HDL-Spiegel, gutes Low Density



Lipoprotein zu Very Low Density Lipoprotein (LDL/VLDL) Verhältnis) wurde mit einem erhöhten ALS-Risiko in Verbindung gebracht [12]. Sutedja et al. (2011) mutmaßten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Lipidprofil und der Lungenfunktion, insbesondere der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC), gibt und sahen diesen Zusammenhang als mögliche Erklärung für das kürzere Überleben und die höhere Erkrankungshäufigkeit bei Menschen mit einem niedrigen BMI und guten Lipidprofil [85]. Dies erklärten sie sich dadurch, dass die respiratorische Problematik bei fortgeschrittener ALS-Erkrankung eine häufige Todesursache ist [81,85,96].

### 1.3 Diagnose

Die ALS betrifft vor allem Motoneurone der Großhirnrinde, des Stammhirns und des Rückenmarks [8]. Die große Variabilität der klinischen Befunde, insbesondere im Frühstadium der Krankheit und der Mangel an diagnostischen Markern, erschweren eine Diagnose [38]. Für die klinische Behandlung, Therapiestudien und die Forschung fehlt dadurch häufig die Sicherheit der klinischen Diagnose. Deshalb entwickelte die World Federation of Neurology 1994 die El Escorial Kriterien. Diese wurden u.a. wegen ihrer mangelnden Sensitivität im Jahre 2000 überarbeitet und als revidierte El Escorial Kriterien publiziert [9]. Die revidierten El Escorial Kriterien teilen die Erkrankung in die vier Gruppen „sichere ALS“, „wahrscheinliche ALS“, „wahrscheinliche laborunterstützte ALS“ und „mögliche ALS“ ein. Die Zuordnung zu diesen Gruppen erfolgt u.a. anhand der unterschiedlich ausgeprägten Symptome des ersten und zweiten Motoneurons, dem Krankheitsverlauf und den Ergebnissen der apparativen Diagnostik [43], anschließend unterteilt man vier Unterformen der ALS nach hauptsächlich betroffener Körperregion (bulbär, zervikal, thorakal, lumbal) [10,34].

### 1.4 Klinische Symptome

Die ALS beginnt meist mit einer asymmetrischen Schwäche der oberen oder unteren Extremitäten und geht einher mit variablen Symptomen des ersten und zweiten Motoneurons. Kontinuierlich fortschreitende Atrophien und Paresen der willkürlich innervierten Muskulatur sind kennzeichnend für die ALS [34].

Rosenbohm et al (2017) fanden im ALS-Register Schwaben mit 34,1 % am häufigsten die

bulbäre Form, zu 30,7 % die lumbosakrale Form, die zervikale Form zu 27,0 % und am seltensten die thorakale Form mit einem Anteil von 3,1 % [72]. Wobei beispielsweise bulbär in diesem Fall bedeutet, dass die Symptome durch Befall der Neurone des Hirnstamms entstehen, welche die Muskulatur des Gesichts, der Zunge, des Pharynx und des Larynx innervieren. Symptome betreffen die Sprache, das Schlucken und die Stimme [81]. Schluckstörungen stellen ein häufiges Symptom bei ALS da, welches durch Probleme beim Sprechen und der Ernährung der Patienten die Lebensqualität und Prognose stark beeinflusst [32,81]. Eine Dysphagie tritt ca. 10-24 Monate nach Beginn der ALS auf [32,74]. Strand et al. (1996) stellten außerdem fest, dass Schluckstörungen häufig mit abnehmender Vitalkapazität assoziiert sind [81].

Die ALS-Symptome gehen über das motorische Nervensystem hinaus und betreffen zusätzlich kognitive Funktionen, die Okulomotorik, das extrapyramidale System und die Sensibilität [34]. So findet sich gehäuft eine Assoziation mit Demenzsyndromen: Bei etwa 5–10 % aller Patienten lässt sich eine Komorbidität mit einer manifesten frontotemporalen Demenz im Sinne eines ALS-FTD-Komplexes nachweisen [34]. Noch häufiger als eine FTD zeigen ALS-Patienten kognitive und Verhaltensauffälligkeiten. Ringholtz et al. (2005) fanden bei ALS-Patienten zu 51 % kognitive Einschränkungen [69]. Es zeigen sich bereits in frühen Krankheitsstadien kognitive Defizite wie reduzierte Wortflüssigkeit, Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und Veränderungen der Sprache und der emotionalen Verarbeitung [34].

Typisch ist ein Gewichtsverlust im Krankheitsverlauf, daher beschäftigten sich viele Studien mit dem möglichen Einfluss des Körpergewichts auf Auftreten und Verlauf der Erkrankung [18,29,55,75]. Der Verlust an Körpermasse hatte dabei sowohl mit dem Abbau von Muskelmasse, als auch mit der Ernährung der Patienten zu tun. Unterernährung aufgrund von Beeinträchtigungen der ösophagealen und laryngopharyngealen Muskulatur, die die Nahrungsaufnahme erschweren, trat bei den meisten ALS-Patienten vor allem im späteren Krankheitsverlauf auf. Eine Ausnahme stellte die bulbär beginnender ALS dar, hier trat eine Unterernährung bereits in frühen Krankheitsstadien auf [7].

Der Tod bei ALS tritt bei über 60 % der Patienten durch respiratorisches Versagen ein. Die zweithäufigste Todesursache stellt mit fast 10 % die Pneumonie dar, die insbesondere bei Komorbidität mit FTD eine häufige Komplikation darstellt [81,96].

## 1.5 Therapie

Aktuell erfolgt die Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose v.a. durch supportive Maßnahmen wie Physio- und Ergotherapie und spezielle Ernährung [61]. Neben den supportiven Maßnahmen ist der Glutamat-Antagonist Riluzol das einzige von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Medikament zur gezielten Behandlung von ALS [38]. Es zeigt aber kaum messbare Effekte [73]. In klinischen Studien konnte eine Verlängerung der Überlebensdauer um 3-6 Monate festgestellt werden und in einer retrospektiven Analyse blieben Patienten unter Riluzol länger in einem milden Krankheitsstadium [38,73].

Die Wirksamkeit von Riluzol bestärkt die Theorie, dass ALS durch Glutamat Exzitotoxizität ausgelöst wird [38,73]. Allerdings zeigten andere Glutamat Antagonisten, wie Lamotrigen und Dextromethorphan, in klinischen Studien keine Wirkung [73].

Auch Behandlungsversuche mit Immuntherapie, Kortikosteroiden, Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen, Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung zeigten keine Wirkung [73].

## 1.6 Prognose

Als negative prognostische Faktoren wurden ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn [12,17,38,86], frühe Beeinträchtigung der Atemmuskulatur [38,86] und die klinische Präsentation bzw. der Phänotyp der Erkrankung identifiziert. Patienten mit bulbärer ALS haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit anderen ALS-Formen [17,30,37,38,72]. Auch eine hohe Progressionsgeschwindigkeit, also eine kurze Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnose [17,38] und ein hohes El Escorial Level [72] sind mit einem kürzeren Überleben assoziiert. Eine prognostische Rolle spielt im Übrigen der Ernährungsstatus der Patienten: unterernährte Patienten überleben deutlich kürzer [7,38,48]. Das Auftreten von frontalen kognitiven Defiziten beeinflusst die Prognose ebenfalls negativ [24,52,72].

Jawaid et al. (2010) beschrieben, dass Faktoren, die mit einem späteren Auftritt verbunden sind, auch mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind und vice versa: So tritt z. B. die bulbäre Form meist erst in höherem Alter auf, Patienten überleben aber

kürzer als bei der spinalen Form [37]. Rosenbohm et al. (2018) mutmaßten, dass die kürzere Überlebensdauer älterer ALS-Patienten durch Komorbiditäten und Gebrechlichkeit bedingt sind [71].

Als unabhängige Marker für ein längeres Überleben gilt ein Symptombeginn an den Extremitäten (bei der spinalen Form) [37,38], ein hoher BMI [29,55,64], jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn [38,64] (unter 40-Jährige überleben teils mehr als 10 Jahre [12]) und ein langes diagnostisches Intervall [38]. Über 80 % der unter 40-jährigen Patienten waren männlich [12].

## 1.7 Forschungsstand

Es wurde bereits in einigen Kohortenstudien versucht, Risikofaktoren und prognostische Einflussfaktoren zu identifizieren. Dabei ist die Vorarlberger Health Monitoring and Promotion Programme (VHM&PP-) Kohorte keine auf die ALS fokussierte Kohorte, sondern Teil eines allgemeinen Programmes zur Dokumentation und Überwachung der Gesundheit Vorarlbergs. Beispiele für explizit zur Erforschung der ALS etablierte Register sind das europäische ALS-Register [70] oder das ALS-Register Schwaben [72]. Während z.B. die Framingham Heart Study oder die Rotterdam Studie ebenfalls populationsbasierte Kohortenstudien sind, die verschiedene Endpunkte dokumentieren [70]. Ähnlich wie in dieser Studie, war das Vorgehen von Gallo et al. (2013), die die Daten der EPIC-Kohorte für Untersuchungen zu ALS nutzten. Bei der EPIC-Kohorte handelt es sich ursprünglich um eine europaweite Kohorte, die zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Krebserkrankungen und Ernährung eingeführt wurde [29]. Auch die von Mariosa et al. (2017) zur Erforschung der ALS verwendete AMORIS-Kohorte wurde eigentlich eingerichtet, um Zusammenhänge zwischen metabolischen Markern und verschiedenen chronischen Erkrankungen zu untersuchen [56]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bietet es sich an, bestehende Kohorten für Untersuchungen zu verwenden.

Die außerordentliche Größe der VHM&PP-Kohorte und die überdurchschnittliche Länge der Nachbeobachtungsdauer schafften eine außergewöhnliche Gelegenheit, neue Erkenntnisse über die ALS zu gewinnen und Hinweise zu Pathogenese und Verlauf der Erkrankung aus der Klinik zu überprüfen.

## 1.8 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Identifikation von möglichen Risikofaktoren für das Auftreten der ALS. Diese könnten auch Hinweise auf mögliche Pathomechanismen geben.

In einigen Studien wurde bereits der Einfluss von verschiedenen Lipiden und die Assoziation mit dem BMI-Wert untersucht [16,22,40,55,61]. Es gab aber noch wenige longitudinale Untersuchungen zu den weiteren metabolischen Faktoren, die in dieser Arbeit betrachtet wurden. Verschiedene metabolische und Lebensstilfaktoren wurden anhand von Daten der VHM&PP-Kohorte, die seit den 1970er Jahren in Vorarlberg besteht, untersucht. Wir verglichen Untersuchungsergebnisse von an ALS verstorbenen Teilnehmern (Ereignisgruppe) und der übrigen Bevölkerung Vorarlbergs (Vergleichsgruppe). Insbesondere sollte die Hypothese überprüft werden, dass metabolische Faktoren eine Auswirkung auf die ALS-Mortalität haben. Wir gingen von der Annahme aus, dass Patienten mit einem höheren BMI seltener an einer ALS verstarben, während die ALS-Mortalität zum Beispiel für Raucher erhöht war. Dafür gab es bereits mehrere Hinweise aus der Klinik, es fehlen aber noch verlässliche Kohortenstudien, um dies zu beweisen. Wie von Gallo et al. (2013) angemerkt wurde, ist es durchaus möglich, dass unterschwellige Pathomechanismen bereits viele Jahre vor Krankheitsbeginn den gesamten Metabolismus beeinflussen und bisher vermutete Risikofaktoren in Wirklichkeit Effekte der Erkrankung in der präsymptomatischen Phase sind [29]. In der VHM&PP-Kohorte detektierte Veränderungen metabolischer Parameter können also sowohl als Risikofaktoren, als auch als präsymptomatische Auswirkungen der ALS interpretiert werden. Angesichts der kurzen Dauer der Erkrankung und der langen Nachbeobachtungszeit der Kohorte lässt sich aber vermuten, dass es sich bei den festgestellten Werten um Hinweise auf Risikofaktoren handelt [29].

Diese Arbeit soll dazu beitragen, dass es in Zukunft gelingt, Risikofaktoren und Auslöser für die ALS zu erkennen, und so Prävention betreiben zu können. Neue Therapieansätze für diese unheilbare Erkrankung werden dringend benötigt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In der VHM&PP-Kohorte wurden seit 1985 Daten der Gesundenuntersuchung (GU) durch den Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin (AKS) in Bregenz prospektiv erhoben und weltweit eine der größten Gesundheitsdatenbanken überhaupt geschaffen. Auch die mit im Median 19,4 Jahren außerordentlich lange Nachbeobachtungszeit und die Vielfalt der erfassten Daten machen diese Datenbank einzigartig.

Die GU wurde in den 1970er-Jahren in Vorarlberg, Österreich als sekundärpräventive Maßnahme zur Früherkennung von chronischen Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen gestartet. Ab 1985 wurden im Rahmen der GU Daten von 184731 Personen erhoben.

Hierbei erfassten die teilnehmenden Ärzte diverse Informationen, in dieser Arbeit wurden folgende Parameter untersucht: Blutzucker, Harnsäure, Triglyceride, Cholesterin, Gammaglutamyltransferase (GGT), Blutdruck, Größe, Gewicht, Rauchstatus und Familienstand der Teilnehmer. Die Abfrage der Daten für die Berechnungen dieser Studie erfolgte zum 31.12.2014 (Zensierungsdatum).

### 2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Zwischen 1985 und 2005 wurden die Teilnehmer aus der allgemeinen Bevölkerung Vorarlbergs, Österreichs westlichstem Bundesland, rekrutiert. Vorarlberg gehört sowohl flächen- als auch bevölkerungsmäßig zu den kleinsten Bundesländern Österreichs und ist durch eine strukturell stabile, insbesondere im ländlichen Raum lebende, Bevölkerung gekennzeichnet. Wie von Stocks et al. (2010) beschrieben, erfolgte die Teilnahme an der GU freiwillig auf postalische Einladung, unterstützt durch Zeitungsartikel, Radio- und Fernsehwerbung [80]. Mehr als zwei Drittel der Bevölkerung Vorarlbergs nahm an mindestens einer GU teil [89]. Durchgeführt



**Abbildung 1: Vorarlberg in Österreich**

© TUBS / Wikimedia Commons / [CC-BY-SA-3.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vorarlberg_in_Austria.svg) / [GFDL](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode),  
([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vorarlberg\\_in\\_Austria.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vorarlberg_in_Austria.svg)), „Vorarlberg in Austria“, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>

wurden die Untersuchungen durch lokale, niedergelassene Ärzte nach einem standardisierten Protokoll. Die Teilnehmer waren hauptsächlich Kaukasier [94]. Während einer Schwangerschaft war keine Teilnahme möglich [94]. Die Kosten für die bis zu einmal pro Jahr angebotenen Untersuchungen wurden von der pflichtmäßig vorhandenen Krankenversicherung der Teilnehmer getragen [40,80,89]. Eine erneute Untersuchung erfolgte freiwillig nach dem standardisierten Schema bei Wiedervorstellung der Patienten bei ihrem praktischen Arzt. Alle zwei Jahre wurden Einladungen zur Wiedervorstellung an die Heimatadressen der Teilnehmer versendet [68]. Die Zuordnung als ALS-Patienten erfolgte durch Abgleich mit dem Sterberegister der Statistik Austria.

Das Loss to follow-up durch z.B. Migration lag laut Schätzungen von Preyer et al. (2016) bei unter 1 % [68]. Als Zensierungsdatum wurde entweder der Tod des Teilnehmers oder der 31.12.2014 verwendet und dementsprechend Daten aller noch lebenden Teilnehmer einbezogen.

### 2.3 Ethik

Die Teilnahme erfolgte freiwillig, alle Studienteilnehmer unterschrieben eine schriftliche Einwilligung, dass ihre persönlichen Daten gespeichert und verarbeitet werden dürfen [90] (Ethikvotum der Ethikkommission des Landes Vorarlberg EK-Nr. 2006-6/2) [40].

### 2.4 Datenerfassung

Die Untersuchungen beinhalteten eine körperliche Untersuchung, Blutabnahme und eine Konsultation mit dem Arzt. Über standardisierte Bögen erfragten die untersuchenden Ärzte den Rauchstatus und Familienstand, das Beschäftigungsverhältnis ging aus dem Versichertenstatus hervor, die weiteren Informationen wurden durch Messung ermittelt. 293 Teilnehmer wurden wegen fehlender oder inkompletter Messwerte für Body Mass Index, Blutzucker, Triglyceride, Gammaglutamyltransferase, Gesamtcholesterin, systolischen und diastolischen Blutdruck aus den Berechnungen ausgeschlossen. Dadurch wurden 177141 Teilnehmer in die Analyse eingeschlossen. Aufgrund der Unvollständigkeit von Messungen, bzw. mangelhafter Dokumentation wurden die Variablen Harnsäure und Familienstand nicht für die Erstellung der Studienpopulation berücksichtigt.

Die meisten Teilnehmer nahmen, in unregelmäßigen Zeitabständen, zwei oder mehr Untersuchungen in Anspruch [40]. Durchschnittlich nahmen die Patienten an 3,93 Untersuchungen teil, wobei jeweils die Ergebnisse der ersten Untersuchung, die nach dem 01.01.1988 stattfand verwendet wurde, weil erst ab diesem Zeitpunkt alle Studienteilnehmer die Anweisung erhalten hatten, nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen, was vor allem auf die Blutfette und Blutglukosewerte Auswirkungen hat. Die Blutzuckermessung erfolgte vor 1988 mit Hilfe eines Oralen Glukosetoleranztests (OGTT), danach durch enzymatische Messung aus dem Plasma [80]. So wurden bei 71,3 % der Teilnehmer die Ergebnisse ihrer ersten Vorstellung verwendet. Bei 19,9 % fanden die Werte der zweiten Untersuchung Verwendung, und bei 8,8 % der Teilnehmer wurden die Daten der Untersuchungsreihe drei oder höher genutzt.

Erfasste mögliche Confounder umfassten den Rauchstatus und das Beschäftigungsverhältnis.

Wie von Ulmer et al. (2003) beschrieben, erfolgte die Analyse der Blutproben in zwei Zentrallaboren, die regelmäßig standardisierten internen und externen Qualitätskontrollen unterzogen wurden [90]. Es wurde eine enzymatische Messung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden und Gammaglutamyltransferase im Serum und von Blutglucose im Plasma vorgenommen [80]. Die Messung der GGT erfolgte enzymatisch im Serum, bis zum Jahr 2002 bei 25 °C, danach bei 37 °C und wurde in Enzymeinheiten pro Liter (U/l) angegeben. Die meist aus den Cubitalvenen gewonnenen Blutproben wurden innerhalb von 60-204 Minuten für 15 Minuten bei 4000 Umdrehungen die Minute zentrifugiert, um das Serum zu gewinnen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Werte auf Messungen bei 37 °C umgerechnet [68].

Die Erfassung der Todesursachen erfolgte durch einen Abgleich mit der Todesursachenstatistik der Statistik Austria zum 31.12.2014, welche über die auf den Totenscheinen dokumentierten Todesursachen und über Autopsie Ergebnisse geführt wurde.

## 2.5 ALS-Mortalität

Der Endpunkt der Untersuchung war der Tod eines Probanden oder das Zensierungsdatum. Wie Kiernan et al. (2011) beschrieben, ist es bei der ALS schwer, einen bestimmten Erkrankungszeitpunkt festzulegen, weshalb nur bereits an ALS verstorbene



Patienten in die Ereignisgruppe einbezogen wurden [38]. Im Übrigen bedingt die schlechte Prognose der ALS, dass Inzidenz und Mortalität nahezu identisch sind [29]. Die Mortalität wurde durch einen Abgleich mit den von der Statistik Austria zur Verfügung gestellten Mortalitätsdaten ermittelt.

Als ALS-Patienten wurden alle Probanden gewertet, für die entweder „Motoneuron-Krankheit“ (G12.2 nach ICD-10) oder „Krankheiten des motorischen Neurons“ (335.2 nach International Statistical Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9)) als Todesursache angegeben wurde [19,20]. So ergaben sich zum Zensierungsdatum 61 ALS-Todesfälle. Pisa et al. (2009) stellten fest, dass die Einordnung von ALS-Patienten durch die Verwendung des ICD-9 Codes 335.20 eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von ALS-Patienten zeigt [67].

## 2.6 Einflussgrößen

Die Patienten wurden durch geschultes medizinisches Personal ohne Schuhe und leicht bekleidet gewogen. Das Gewicht wurde auf das nächste 0,1 kg oder 1 kg genau für 177419 (99,99 %) Teilnehmer bestimmt, die Größe auf den nächsten 1,0 cm. Die Körpergröße wurde bei 177419 Teilnehmern (99,99 %) gemessen. Körpergröße und Gewicht wurden verwendet, um den BMI als Hinweis auf das Körperfett zu errechnen:  $BMI = \text{gemessene Körpergröße} / (\text{gemessenes Gewicht})^2$  in  $\text{kg/m}^2$ . Der BMI-Wert wurde kontinuierlich und kategorisiert betrachtet, wobei er nach World Health Organisation (WHO-) Standard in folgende Gruppen unterteilt wurde: Untergewicht ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), Normalgewicht ( $BMI 18,5 \text{ bis } < 25 \text{ kg/m}^2$ ), Übergewicht ( $BMI 25 \text{ bis } < 30 \text{ kg/m}^2$ ), Adipositas ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [97]. Aufgrund der geringen Zahl an ALS-Patienten wurden für einige Berechnungen die Gruppen Übergewicht und Adipositas vereinfacht unter „Übergewichtig“ zusammengefasst.

Der Blutdruck wurde einmalig mit einem Quecksilber-Blutdruckmessgerät in sitzender Position nach einer 5-minütigen Ruhephase durch geschultes Personal gemessen [80]. Gemäß WHO-Richtlinien, wie von Chobanian et al. (2003) beschrieben, wurden systolische Werte von über 140 mmHg und/oder diastolische Werte von über 90 mmHg als hyperten gewertet [13]. Aufgrund der geringen Zahl an ALS-Patienten erfolgte keine Einteilung in Grad 1-3 Hypertonie. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der mittlere arterielle Druck (MAP) aus den gemessenen Blutdruckwerten berechnet. Dafür wurde die

Formel  $MAP = \text{diastolischer Blutdruck} + \frac{1}{2} * (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$  verwendet.

Die Messung des Blutzuckers erfolgte, wie bereits beschrieben, bis zum 01.01.1988 im Rahmen eines OGTT, nach diesem Datum bei nüchternen Patienten durch enzymatische Messung im Plasma.

Die Bewertung der Blutzuckerwerte erfolgte in zwei Kategorien: Normal bzw. Nicht-Diabetiker unter 125 mg/dl (< 6,9 mmol/l) und Diabetes ab 126 mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l). Die Bewertung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden erfolgte gemäß der Leitlinie des United States Adult Treatment Panel III (ATP III) des National Cholesterol Education Program (NCEP). Ab einem Cholesterinwert von 200 mg/dl (5,2 mmol/l) zählten Teilnehmer in die Kategorie Hypercholesterinämie, für TG wurden Werte unter 150 mg/dl bzw. 1,7 mmol/l als normal gewertet, Teilnehmer mit Werten  $\geq 150$  mg/dl fielen in die Kategorie Hypertriglyceridämie [65].

Die Bewertung der Gammaglutamyltransferasespiegel erfolgte gemäß den Referenzwerten des Labors Dr. Stangassinger (Dornbirn, Österreich) geschlechterspezifisch: Bei Frauen galten Werte  $\geq 36$  mg/dl als erhöht, bei Männern Werte ab  $\geq 61$  mg/dl.

Ein Metabolisches Syndrom wurde nachträglich modifiziert nach ATP-III-Kriterien anhand der Nüchterntriglyceride, des Blutdrucks und des Nüchternblutzuckers erfasst [65]. Nach den ATP-III-Kriterien darf die Diagnose eines Metabolischen Syndroms gestellt werden, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

- Abdominale Fettgewebsvermehrung mit androider Fettverteilung (Taillenumfang > 80 cm bei Frauen und > 94 cm bei Männern)
- Nüchtern-Triglyceride von mindestens 150 mg/dl bzw. 1,69 mmol/l
- HDL-Fraktion von < 50 mg/dl bzw. 1,29 mmol/l bei Frauen und < 40 mg/dl bzw. 1,04 mmol/l bei Männern
- Systemarterieller Blutdruck von mindestens 130/85 mmHg
- Nüchternblutzucker von mindestens 110 mg/dl bzw. 6,1 mmol/l [65]

Hierbei handelt es sich nicht um eine ICD-10-Diagnose, sondern um einen Risikofaktor, der insbesondere zur Bestimmung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen und dem

Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 verwendet wird [4]. Da weder die HDL-Fraktion, noch der Taillenumfang bei der VHM&PP-Kohorte gemessen wurden, wurden in dieser Arbeit für die Feststellung des Metabolischen Syndroms nur die Kriterien für Nüchterntriglyceride, Blutdruck und den Nüchternblutzucker angewendet.

Das Beschäftigungsverhältnis ging aus den Versicherungsdaten der Teilnehmer hervor und wurde unterteilt in die Kategorien „beschäftigt“, „arbeitslos“, „im Ruhestand“, „Kriegshinterbliebene“ und „nicht bekannt“.

Der Rauchstatus wurde erfragt und in „Raucher“, „Nichtraucher“ und „ehemalige Raucher“ eingeteilt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur, wurden Probanden für diese Arbeit in Raucher („ever“) und solche, die noch nie geraucht hatten („never“) eingeteilt. Die Dokumentation des Familienstandes erfolgte in den Kategorien „Ledig“, „Zusammenlebend“, „Verheiratet“, „Geschieden“ und „Verwitwet“.

## 2.7 Statistische Methoden

Alle Berechnungen erfolgten mit Hilfe von SAS® 9.4 (SAS Institute Inc. 2013, Cary, NC, USA). Die Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft und wenn nötig logarithmiert untersucht. Bei annähernd normalverteilten Werten wurde der Mittelwert errechnet, bei den übrigen Parametern wurde der Median verwendet. Die Daten wurden bezüglich verschiedener Einflussfaktoren untersucht, wobei diese Einflussfaktoren in Einzel- und Gruppenanalysen verwendet wurden und die Variablen zuerst als stetige Variablen betrachtet, und dann nach Klassenbildung Berechnungen mit Hilfe dieser Klassen angestellt wurden.

Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte mit Hilfe von t-Tests. Anhand des Kaplan-Meier Verfahrens wurden Überlebenszeitanalysen erstellt. Dabei wurde der Tod durch ALS als Ereignis gewertet. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen mit einer großen Vergleichspopulation wurden die Kaplan-Meier Kurven negativ logarithmiert.

Die Überlebenszeitanalysen wurden anhand des Alters zum Zensierungsdatum durchgeführt, welches bei überlebenden Probanden dem Alter zum 31.12.2014 entsprach, bei bereits verstorbenen Probanden handelte es sich um das Alter zum Todeszeitpunkt (= Sterbealter).

Log-Rank Tests wurden verwendet, um das Mortalitätsrisiko der verschiedenen Gruppen miteinander zu vergleichen. Cox-Hazard-Modelle wurden angewendet, um den

gleichzeitigen Einfluss verschiedener Faktoren wie zum Beispiel des Geschlechts und des Alters auf die Krankheitsentstehung und das Überleben zu errechnen und um Schätzwerte für die Größe des jeweiligen Einflusses zu erhalten. Voraussetzung hierfür waren proportionale Hazards in beiden Populationen. Für alle Cox-Modelle wurde das Alter zum Zensierungsdatum als zu Grunde liegende Zeitachse verwendet, da dieses Vorgehen für das Alter kontrolliert [42]. Aufgrund ihrer schiefen Verteilung wurden die stetigen Variablen Blutzucker, Triglyceride und Gammaglutamyltransferase logarithmiert betrachtet. Die Cox-Modelle wurden, wenn nicht anders beschrieben, stets für das Geschlecht, den Rauchstatus und das Beschäftigungsverhältnis der Probanden adjustiert. Einige Variablen wurden erst als stetige Variablen betrachtet, um den Effekt einer Erhöhung um eine Einheit abzuschätzen, dann wurden sie anhand von Grenzwerten zu dichotomen Variablen gemacht um den Effekt von hohen / erhöhten gegenüber niedrigen / normalen Werten zu vergleichen. Veränderungen der Blutdruckwerte wurden außerdem in Schritten von 10 mmHg betrachtet.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman fand Anwendung, da dieser für schief verteilte quantitative Merkmale geeignet und gegen Ausreiser robust ist. Der Spearman Korrelationskoeffizient ist auf einen Bereich zwischen -1 und 1 genormt: ein Wert nahe 1 bedeutet einen starken positiven Zusammenhang, ein Wert um Null bedeutet keinen oder einen schwachen Zusammenhang, ein Wert um -1 zeigt eine negative Korrelation. Dabei beschreibt der Spearman Korrelationskoeffizient durch die Verwendung des jeweiligen Rangs eines Wertes, anstatt des tatsächlichen Wertes, einen monotonen Zusammenhang, während die Pearson Korrelation einen linearen Zusammenhang messen würde.

Das Signifikanzniveau alpha wurde auf  $\alpha = 0,05$  gesetzt, als Konfidenzlevel wurden 95 % verwendet.

Um der Verfälschung der Ergebnisse durch Confounder, auch Drittvariablen genannt, vorzubeugen, wurden die Daten nach diesen Störgrößen stratifiziert und adjustiert. Hierzu gehörten das Alter, das Geschlecht, der Rauchstatus und das Beschäftigungsverhältnis.

### 3 Ergebnisse

Nach Ausschluss der 293 Probanden mit unvollständigen Messwerten umfasste die VHM&PP-Kohorte 177141 Probanden, **Tabelle 1** zeigt die Zusammensetzung der Studienpopulation.

Die VHM&PP-Kohorte umfasste 95344 Frauen (53,8 %), im medianen Alter von 39,9 Jahren (1. Quartil (Q1) = 29,0 Jahre, 3. Quartil (Q3) = 53,9 Jahre) und 81767 Männer (46,2 %) im medianen Alter von 40,3 Jahren (Q1 = 30,2 Jahre, Q3 = 53,1 Jahre).

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,4 Jahren (Standardabweichung (SD) = 6,2 Jahre), verstarben in der Kohorte 29845 Personen (16,9 %). Die häufigsten Todesursachen waren mit 2859 Todesfällen (9,6 %) die atherosklerotischen Herzerkrankungen (ICD-9 414.0 und ICD-10 I25.10) und mit 1843 Todesfällen (6,2 %) die ST-Hebungsinfarkte (ICD-9 410.0 und ICD-10 I21.09). 61 der Todesfälle (0,002 %) ließen sich auf die ALS zurückführen. Unter allen Todesfällen lag das durchschnittliche Sterbealter bei 76,1 Jahren (SD = 13,2 Jahre).

Die nicht an ALS Verstorbenen werden im Folgenden als Vergleichspopulation bzw. Vergleichsgruppe bezeichnet.

**Tabelle 1: Charakterisierung der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: BMI= Body Mass Index; Diabetes ja = Blutzucker  $\geq$  126 mg/dl; Diabetes nein = Blutzucker  $<$ 126 mg/dl; erhöhte GGT = Frauen  $\geq$  36 U/l, Männer  $\geq$  61 U/l; Hypercholesterinämie = Gesamtcholesterin  $\geq$  200 mg/dl; Hypertonie ja = systolischer Blutdruck  $\geq$  140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq$  90 mmHg; Hypertonie nein = systolischer Blutdruck  $<$  140 mmHg und diastolischer Blutdruck  $<$  90 mmHg; Hypertriglyceridämie = Triglyceride  $\geq$  150 mg/dl bzw.  $\geq$  1,7 mmol/l; GGT = Gammaglutamyltransferase; MAP = arterieller Mitteldruck; MW = Mittelwert; N = Anzahl Fälle; Q1 = 1. Quartil; Q3 = 3. Quartil; SD = Standardabweichung; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

	N	VHM&PP
<b>Gesamtpopulation</b>	177141	
<b>Geschlecht, %</b>	177141	
<b>weiblich</b>	95344	53,82
<b>männlich</b>	81797	46,18
<b>Alter (Jahre), Median (Q1, Q3)</b>	177141	40,11 (29,62, 53,49)
<b>Verstorben, %</b>	29846	16,85

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 1:

	N	VHM&PP
<b>Sterbealter (Jahre), Median (Q1, Q3)</b>	29846	78,61 (68,25, 85,99)
<b>Nachbeobachtungsdauer (Jahre), MW (SD)</b>	177141	19,42 (6, 17)
<b>Blutzucker (mg/dl), Median (Q1, Q3)</b>	177141	85 (76, 95)
<b>Diabetes, %</b>		
<b>ja</b>	6223	3,51
<b>nein</b>	170948	96,49
<b>Triglyceride (mg/dl), Median (Q1, Q3)</b>	177141	104 (74, 153)
<b>Hypertriglyceridämie, %</b>	45752	25,83
<b>Cholesterin (mg/dl), MW (SD)</b>	177141	213,14 (45, 94)
<b>Hypercholesterinämie, %</b>	102301	57,74
<b>GGT (U/l), Median (Q1, Q3)</b>	177141	21,48 (14,32, 34,01)
<b>erhöhte GGT, %</b>	22548	12,73
<b>BMI, MW (SD)</b>	177141	24,89 (4,32)
<b>Blutdruck (mmHg), MW (SD)</b>		
<b>systolisch</b>	177141	129,68 (20,59)
<b>diastolisch</b>	177141	80,47 (11,05)
<b>MAP</b>	177141	105,07 (14,70)
<b>Hypertonie, %</b>		
<b>ja</b>	65929	37,22
<b>nein</b>	111212	62,78
<b>Metabolisches Syndrom, %</b>	3683	2,08
<b>Raucher, %</b>	177141	
<b>ja</b>	53126	29,99
<b>nie</b>	124015	70,01

**Tabelle 2** verdeutlicht die Zusammensetzung der VHM&PP-Kohorte im Hinblick auf die ALS-Fälle. Hierbei sticht insbesondere das jüngere mediane Sterbealter der an ALS verstorbenen Teilnehmer hervor. Auch zeigen sich teils deutliche Unterschiede bei den Durchschnittswerten für die erfassten metabolischen Parameter.

**Tabelle 2: Charakterisierung der VHM&PP-Kohorte (N = 177141) nach Todesursache ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; BMI = Body Mass Index; Diabetes mellitus = Blutzucker  $\geq 126$  mg/dl; erhöhte GGT = Frauen  $\geq 36$  U/l, Männer  $\geq 61$  U/l; GGT = Gammaglutamyltransferase; Hypercholesterinämie = Gesamtcholesterin  $\geq 200$  mg/dl; Hypertonie = systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg; Hypertriglyceridämie = Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl bzw.  $\geq 1,7$  mmol/l; MAP = arterieller Mitteldruck; MW = Mittelwert; N = Anzahl Fälle; Q1 = 1. Quartil; Q3 = 3. Quartil; SD = Standardabweichung; Übergewichtig = BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

	Vergleichspopulation	An ALS verstorben
	(N = 177080)	(N = 61)
<b>Geschlecht, %</b>		
<b>weiblich</b>	53,82 (N = 95313)	50,82 (N = 31)
<b>männlich</b>	46,18 (N = 81767)	49,18 (N = 30)
<b>Alter (Jahre), Median (Q1, Q3)</b>	40,10 (29,62, 53,48)	56,34 (50,90, 62,02)
<b>Sterbealter (Jahre), Median (Q1, Q3)</b>	78,63 (68,27, 86,00)	69,45 (64,51, 75,06)
<b>Nachbeobachtungsdauer (Jahre), MW (SD)</b>	19,42 (6,17)	13,06 (6,88)
<b>Blutzucker (mg/dl), Median (Q1, Q3)</b>	85 (76,95)	84 (72, 91)
<b>Diabetes mellitus, %</b>	3,51 (N = 6222)	1,64 (N = 1)
<b>Triglyceride (mg/dl), Median (Q1, Q3)</b>	104 (74, 15)	113 (81, 148)
<b>Hypertriglyceridämie, %</b>	25,83 (N = 4574)	24,59 (N = 15)
<b>Cholesterin (mg/dl), MW (SD)</b>	213,14 (45,94)	232,41 (43,38)
<b>Hypercholesterinämie</b>	57,74 (N = 102252)	80,33 (N = 49)
<b>GGT (U/l), Median (Q1, Q3)</b>	21,48 (14,32, 34,01)	26,85 (16,11, 44,75)
<b>erhöhte GGT, %</b>	12,73 (N = 22535)	16,39 (N = 10)

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 2

	Vergleichspopulation	An ALS verstorben
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), MW (SD)</b>	24,89 (4,32)	25,45 (3,40)
<b>Übergewichtig, %</b>	43,28 (N = 76646)	57,38 (N = 35)
<b>Blutdruck (mmHg), MW (SD)</b>		
<b>systolisch</b>	129,67 (20,59)	139,39 (19,04)
<b>diastolisch</b>	80,47 (11,05)	85,26 (11,13)
<b>MAP</b>	105,07 (14,70)	112,33 (13,64)
<b>Hypertonie, %</b>	37,21 (N = 65889)	59,02 (N = 36)
<b>Metabolisches Syndrom, %</b>	2,08 (N = 3682)	1,64 (N = 1)
<b>Rauchen, %</b>		
<b>aktuell/ehemals</b>	29,99 (N = 53106)	32,79 (N = 20)
<b>nie</b>	70,01 (N = 123974)	67,21 (N = 41)
<b>Beschäftigung, %</b>		
<b>beschäftigt</b>	64,00 (N = 113325)	37,70 (N = 23)
<b>arbeitslos</b>	3,15 (N = 5582)	4,92 (N = 3)
<b>im Ruhestand</b>	23,72 (N = 42002)	50,82 (N = 31)
<b>Kriegshinterbliebene</b>	0,05 (N = 83)	0,00 (N = 0)
<b>nicht bekannt</b>	9,09 (N = 16088)	6,56 (N = 4)

### 3.1 Geschlecht

An ALS verstarben 30 Männer (49,18 %) und 31 Frauen (50,82 %). Die Wahrscheinlichkeit an ALS zu versterben war für Männer in der VHM&PP-Kohorte um das 1,12-fache erhöht. Es verstarben 0,00033 % der weiblichen versus 0,00037 % der männlichen Studienteilnehmer an ALS.

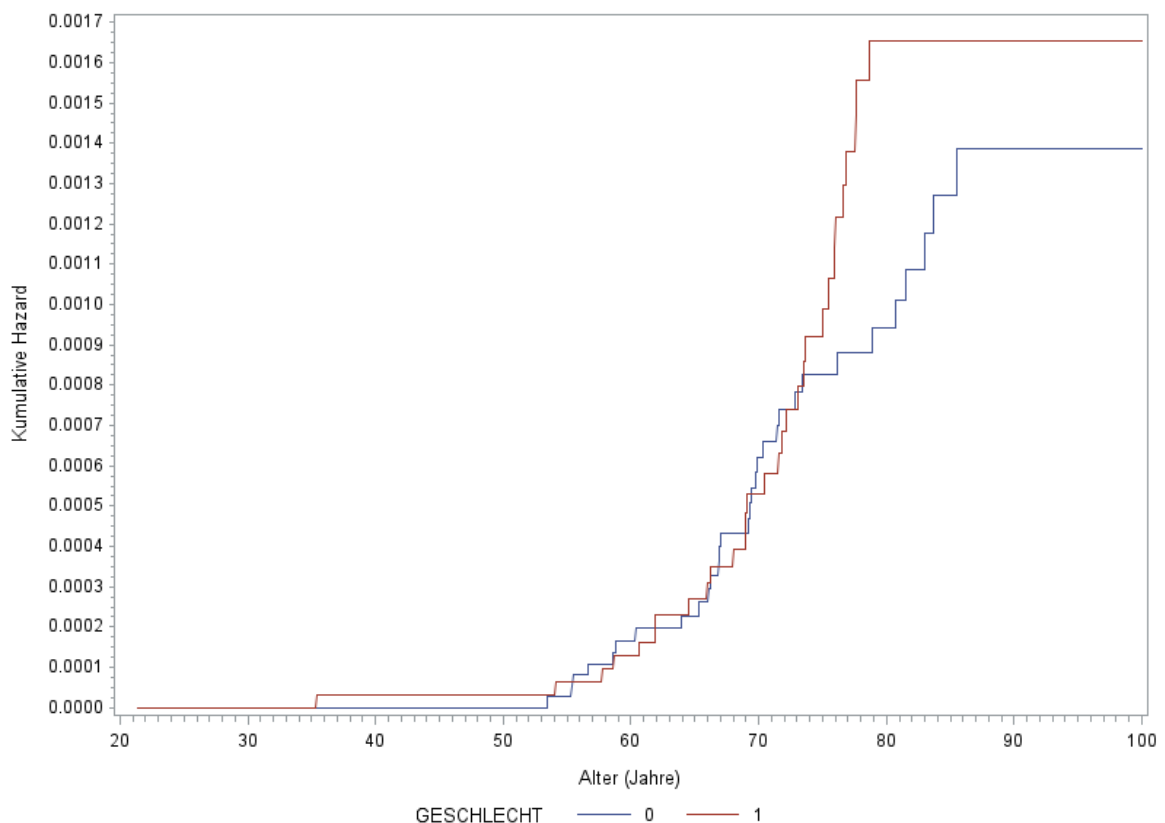
### 3.2 Alter zum Untersuchungs- und Todeszeitpunkt

Durchschnittlich waren die Teilnehmer der GU bei der Basiserhebung 42,5 Jahre alt (SD = 15,4 Jahre). Dabei lag das Minimum bei 18,0 Jahren, wobei eine Teilnahme erst ab 18 Jahren möglich war und das Maximum bei 96,5 Jahren. Das Alter zum Zeitpunkt der Basiserhebung lag bei den ALS-Fällen im Median mit 56,3 Jahren (Q1 = 50,9 Jahre,



Q3 = 62,0 Jahre) deutlich über dem der übrigen Kohorte mit 40,1 Jahren (Q1 = 29,6 Jahre, Q3 = 53,5 Jahre).

Das durchschnittliche Sterbealter der in der VHM&PP-Kohorte verstorbenen Teilnehmer lag bei 76,1 Jahren (SD = 13,2 Jahre). Wobei der jüngste Patient im Alter von 21,4 Jahren verstarb, der älteste mit 105,8 Jahren. Zum Todeszeitpunkt waren die Verstorbenen der ALS-Gruppe im Median 69,5 Jahre (Q1 = 64,5 Jahre, Q3 = 75,1 Jahre) alt, während Teilnehmer an anderen Ursachen im Median erst mit 78,6 Jahren (Q1 = 68,3 Jahre, Q3 = 86,0 Jahre) verstarben. Damit ereigneten sich ALS-Todesfälle in der VHM&PP-Kohorte im Mittel 9,2 Jahre früher als andere Todesfälle.



**Abbildung 2: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Geschlecht (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Legende: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme; 0 / blau = männlich; 1 / rot = weiblich;

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Sterbealter zwischen männlichen und weiblichen ALS-Fällen feststellen. ALS-Todesfälle bei Männern traten durchschnittlich

im Alter von 68,6 Jahren (SD = 9,1 Jahre) auf, bei Frauen durchschnittlich mit 69,0 Jahren (SD = 8,7 Jahre). Bei den nicht durch ALS bedingten Todesfällen zeigt sich ein deutlich jüngeres Sterbealter für männlich Probanden, 73,4 Jahre (SD = 13,2 Jahre) gegenüber 78,9 Jahren (SD = 12,7 Jahre) bei weiblichen Probanden.

**Abbildung 2** zeigt das kumulative ALS-Risiko nach Geschlecht, wobei deutlich wird, dass für beide Geschlechter das ALS-Risiko mit steigendem Alter deutlich ansteigt. Insbesondere für die weiblichen Probanden der VHM&PP-Kohorte steigt das ALS-Risiko altersabhängig, sodass es ab einem Alter von ca. 75 Jahren das der männlichen Probanden übersteigt.

### 3.3 Nachbeobachtungsdauer und Untersuchungshäufigkeit

Die Nachbeobachtungsdauer der ALS-Fälle von im Schnitt 13,1 Jahren (SD = 6,9 Jahre) ist deutlich kürzer als die durchschnittliche Nachbeobachtung bei der Vergleichspopulation von 19,4 Jahren (SD = 6,2 Jahre).

Die Patienten nahmen zwischen 1 und 27 Mal an der GU teil, wobei 50851 der Studienpopulation (28,7 %) an nur einer Untersuchung teilnahmen und in 14747 der Fälle (5,1 %) an 10 oder mehr Untersuchungen teilgenommen wurde.

ALS-Patienten nahmen im Mittel an 3,80 Untersuchungen teil (SD = 2,87, Minimum = 1, Maximum = 14), die Vergleichspopulation nahm im Mittel an 3,93 Untersuchungen teil (SD = 3,18, Minimum = 1, Maximum = 27). Die mediane Anzahl der in Anspruch genommenen Untersuchungen lag für beide Gruppen bei drei (Q1 = 1, Q3 = 5).

### 3.4 Blutzucker und Diabetes mellitus

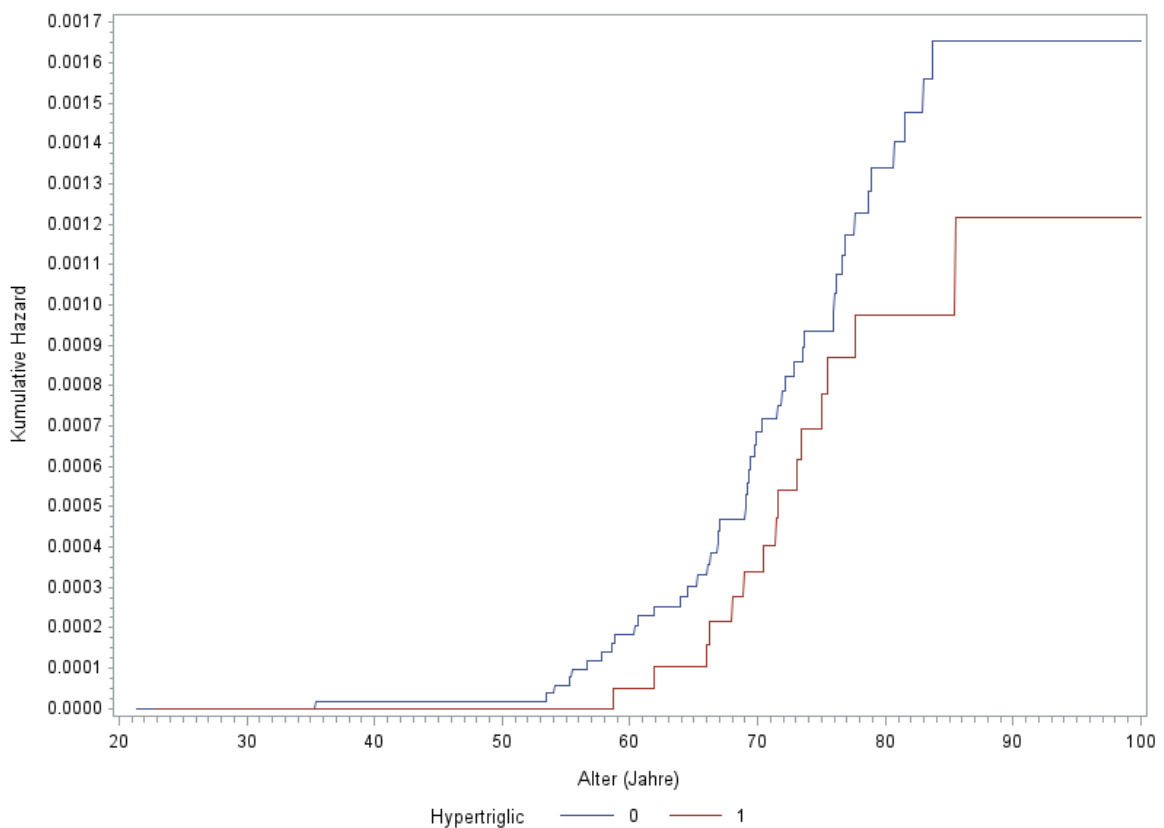
Der Blutzuckerwert lag in der Vergleichspopulation im Median bei 85 mg/dl (Q1 = 76 mg/dl, Q3 = 95 mg/dl), während die späteren ALS-Todesfälle einen medianen Blutzuckerspiegel von 84 mg/dl (Q1 = 72 mg/dl, Q3 = 91 mg/dl) zeigten.

Nach den in dieser Studie verwendeten Grenzwerten konnte ein Diabetes mellitus in der Vergleichsgruppe bei 6222 Teilnehmern nachgewiesen werden, dies entspricht 3,51 % der Fälle. In der Ereignisgruppe zeigte ein Teilnehmer (1,64 %) einen erhöhten Nüchternblutzucker, der ihn als Diabetiker identifiziert.

### 3.5 Triglyceride und Hypertriglyceridämie

Der mediane Triglyceridspiegel der Vergleichsgruppe lag bei 104 mg/dl (Q1 = 74 mg/dl, Q3 = 153 mg/dl) und damit 9 mg/dl unter dem der Ereignisgruppe von 113 mg/dl (Q1 = 81 mg/dl, Q3 = 148 mg/dl).

Eine Hypertriglyceridämie fand sich bei der Vergleichspopulation in 45737 Fällen (25,83 %). Mit 15 Fällen (24,59 %) zeigten sich bei den späteren ALS-Todesfällen ähnlich häufig zu hohe Triglyceridwerte.



**Abbildung 3: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypertriglyceridämie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

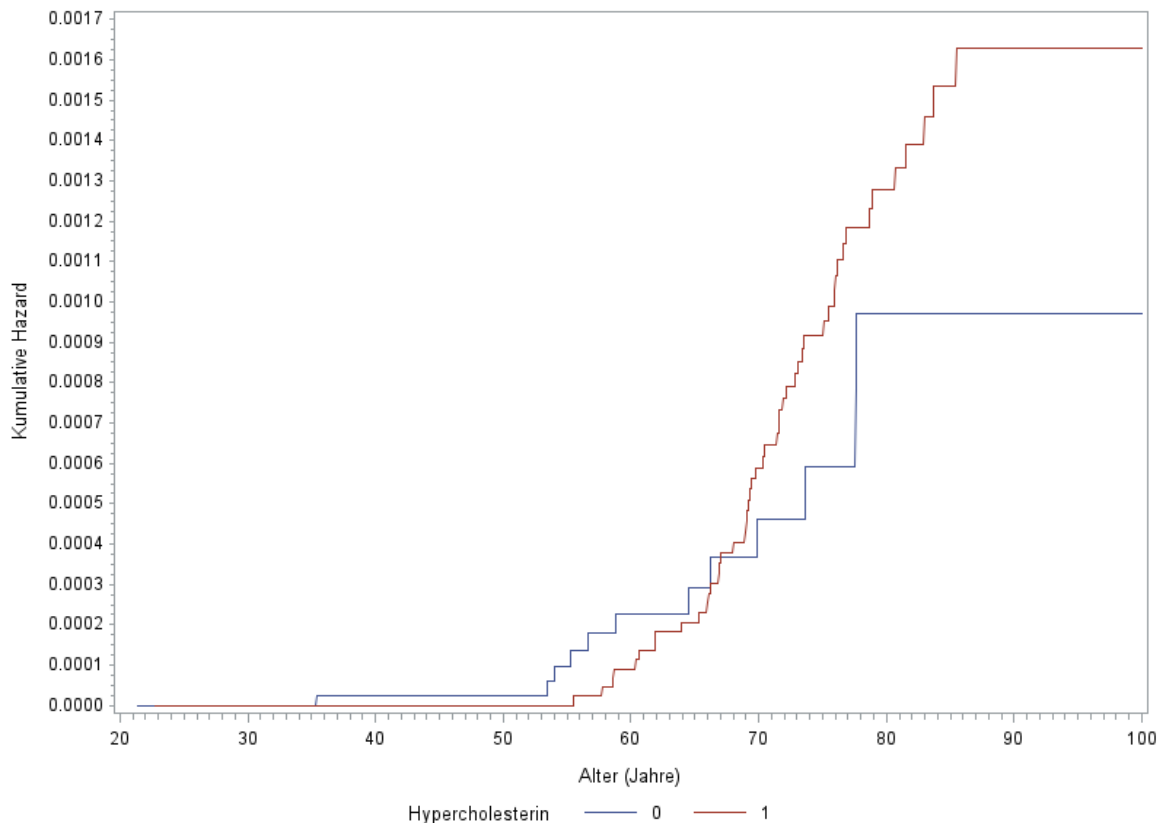
Legende: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; Hypertriglic = Hypertriglyceridämie (Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl bzw.  $\geq 1,7$  mmol/l); VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme; 0 / blau = normwertig; 1 / rot = Hypertriglyceridämie;

In der ALS-Gruppe starben Probanden mit Hypertriglyceridämie in höherem Alter, als Probanden mit normalen Triglyceridspiegeln. Tatsächlich verstarben die 15 ALS-Fälle mit Hypertriglyceridämie durchschnittlich im Alter von 70,9 Jahren (SD = 6,5 Jahre), während bei ALS-Fällen mit Triglyceridwerten im Normbereich (Anzahl Fälle (N) = 46) bereits mit

68,1 Jahren (SD = 9,5 Jahre), also 2,8 Jahre früher der Tod eintrat.

Aus **Abbildung 3** wird deutlich, dass Probanden der VHM&PP-Kohorte mit Hypertriglyceridämie (1 / rote Kurve) ein geringeres Risiko hatten, an ALS zu versterben, als Teilnehmer mit normalen Triglyceridspiegeln.

### 3.6 Cholesterin und Hypercholesterinämie



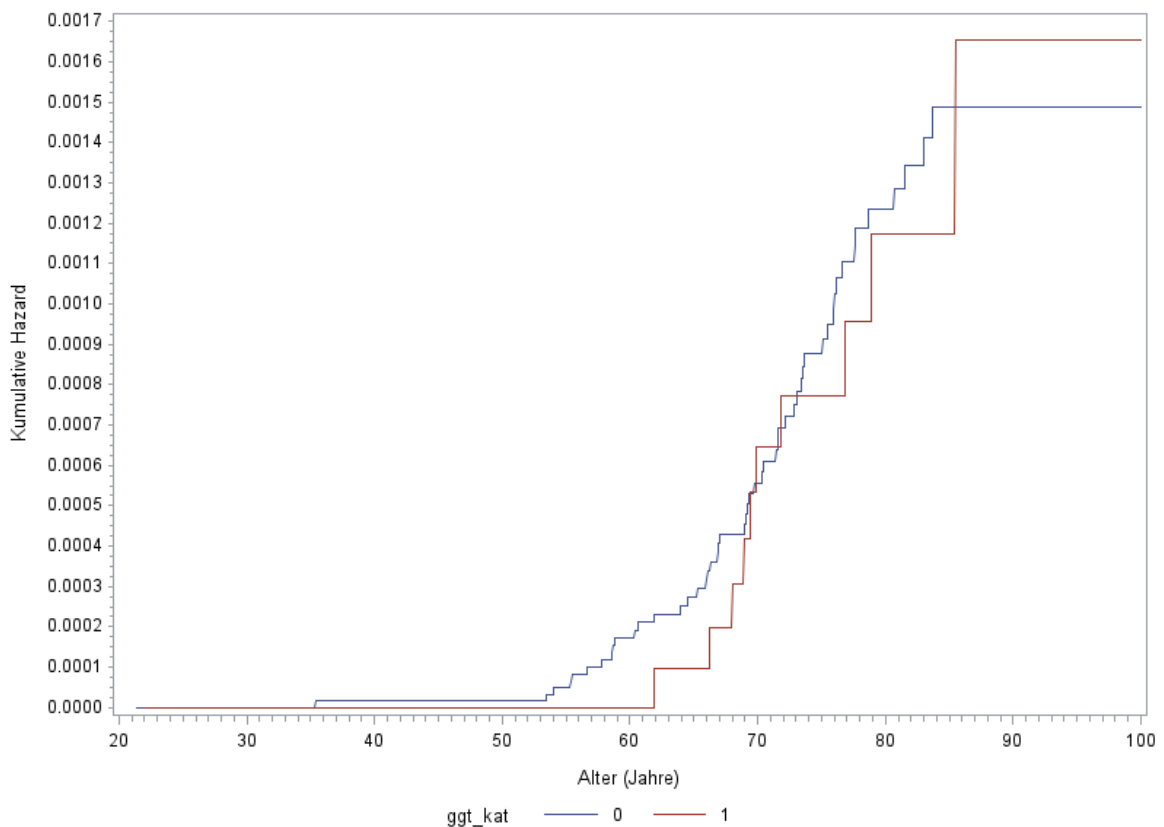
**Abbildung 4: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypercholesterinämie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)** Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; Hypercholesterin = Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin  $\geq$  200 mg/dl); VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme; 0 / blau = normwertig; 1 / rot = Hypercholesterinämie;

Der Gesamtcholesterinwert lag bei den ALS-Fällen mit durchschnittlich 232,4 mg/dl (SD = 43,4 mg/dl) annähernd 20 mg/dl über dem Wert der Vergleichspopulation von 213,1 mg/dl (SD = 45,9 mg/dl). Eine Hypercholesterinämie war in der VHM&PP-Kohorte sehr häufig festzustellen: 102252 Teilnehmer (57,74 %) in der Vergleichsgruppe und 49 der ALS-Fälle (80,33 %) zeigten eine Hypercholesterinämie. Durchschnittlich traten ALS-

Todesfälle bei Hypercholesterinämie (N = 49) im Alter von 70,5 Jahren (SD = 7,0 Jahre) auf, im Vergleich zu 61,9 Jahren (SD = 12,2 Jahre) bei späteren ALS-Todesfällen mit normalem Cholesterinspiegel (N = 12).

Das Risiko an ALS zu versterben stieg wie aus **Abbildung 4** deutlich wird, insbesondere für Probanden mit Hypercholesterinämie, mit dem Alter an. Jedoch scheint bei unter 65-jährigen Teilnehmern der VHM&PP-Kohorte das ALS-Risiko mit gesunden Cholesterinwerten höher zu sein.

### 3.7 Gammaglutamyltransferase



**Abbildung 5: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach GGT-Kategorie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; GGT = Gammaglutamyltransferase; ggt\_kat= Gammaglutamyltransferasekategorien (erhöhte GGT = Frauen  $\geq 36$  U/l, Männer  $\geq 61$  U/l); VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme; 0 / blau = normwertig; 1 / rot = erhöhte GGT);

Der mediane Gammaglutamyltransferasewert der an ALS verstorbenen Population lag mit 26,85 U/l (Q1 = 16,11 U/l, Q3 = 44,75 U/l) um mehr als 5 U/l über dem der Vergleichspopulation von 21,48 U/l (Q1 = 14,32 U/l, Q3 = 34,01 U/l).

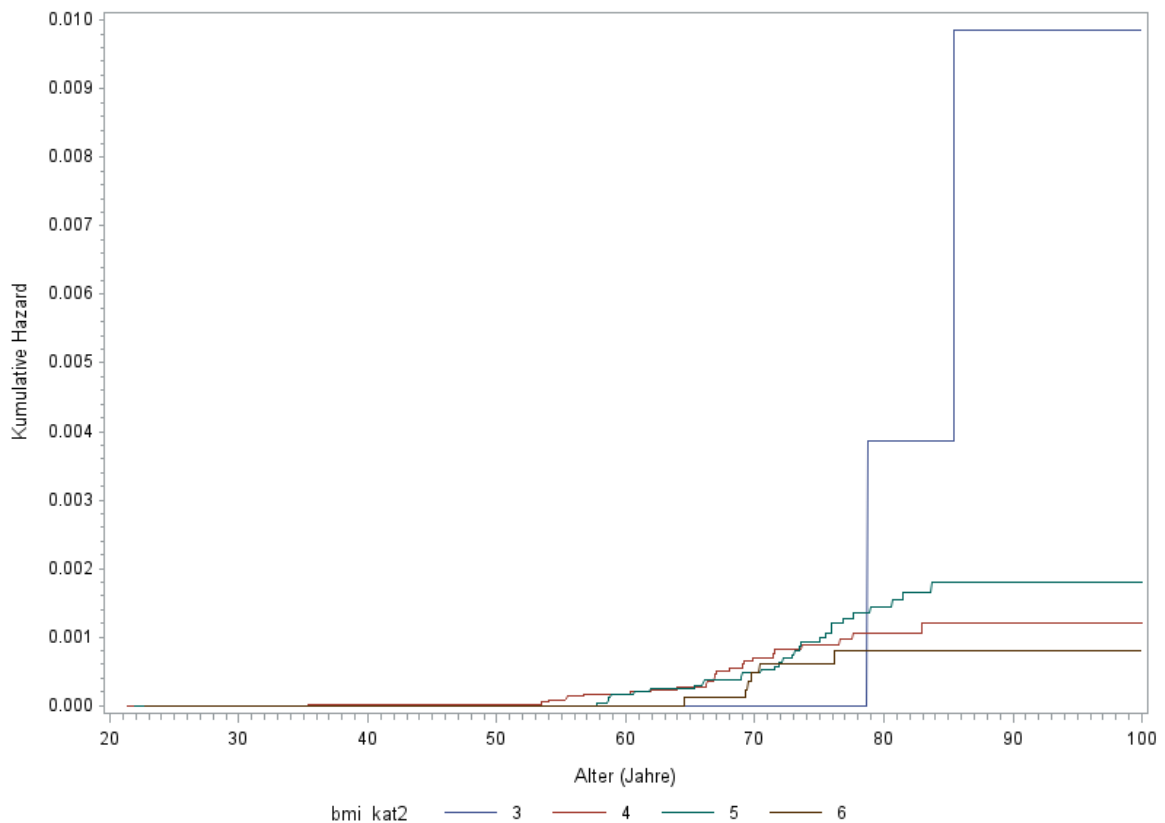
Abnormal erhöhte GGT-Werte zeigten sich zu 16,39 % (N = 10) bei den späteren ALS-Todesfällen und zu 12,73 % (N = 22.538) in der Vergleichsgruppe. Die 51 ALS-Fälle mit normalen GGT-Werten verstarben durchschnittlich im Alter von 68,2 Jahren (SD = 9,2 Jahre), die 10 ALS-Fälle mit erhöhter GGT lebten durchschnittlich bis zum Alter von 71,8 Jahren (SD = 6,9 Jahre) und damit 3,6 Jahre länger. Aus [Abbildung 5](#) lassen sich graphisch kaum Unterschiede bei der ALS-Mortalität zwischen den beiden Gruppen feststellen.

### 3.8 BMI

Im Mittel lag der BMI-Wert der ALS-Fälle bei 25,5 kg/m<sup>2</sup> (SD = 3,4 kg/m<sup>2</sup>) und war damit etwas höher als bei der Vergleichsgruppe. Diese hatte einen durchschnittlichen BMI von 24,9 kg/m<sup>2</sup> (SD = 4,3 kg/m<sup>2</sup>).

Während insgesamt 53,64 % (N = 95011) der Vergleichspopulation in die BMI-Kategorie „Normalgewichtig“ fielen, machte diese Gruppe unter den späteren ALS-Todesfällen nur 39,34 % (N = 24) aus. Dafür waren 47,54 % (N = 29) der späteren ALS-Todesfälle als leicht übergewichtig zu werten (verglichen mit 31,79 % (N = 56316) der Vergleichspopulation). Zusammengefasst waren 57,38 % (N = 35) der späteren ALS-Todesfälle mit einem BMI von  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> übergewichtig. In der Vergleichsgruppe fielen 43,28 % (N = 76646) in diese Kategorie.

[Abbildung 6](#) demonstriert das ALS-Risiko der Probanden in Abhängigkeit von der BMI-Kategorie. Übergewichtige Personen mit einem BMI von  $\geq 25$  bis  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> hatten ein erhöhtes ALS-Risiko im Vergleich zu normalgewichtigen. Allgemein zeigte sich der Einfluss der BMI-Kategorie auf die ALS-Mortalität insbesondere jenseits des 80. Lebensjahres.



**Abbildung 6: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach BMI-Kategorien (BMI in kg/m<sup>2</sup>) (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; BMI = Body Mass Index; bmi\_kat2: BMI Kategorien (nach WHO); VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme; 3 / blau = BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; 4 / rot = BMI ≥ 18,5 - < 25 kg/m<sup>2</sup>; 5 / grün = BMI ≥ 25 - < 30 kg/m<sup>2</sup>; 6 / gelb = BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;

Das durchschnittliche Sterbealter lag bei den ALS-Fällen mit einem BMI von < 18,5 kg/m<sup>2</sup> mit 82,1 Jahren (SD = 4,8 kg/m<sup>2</sup>) am höchsten (vergl. [Tabelle 3](#)). Wegen der Anzahl von nur 2 Probanden in dieser Gruppe, ermöglicht dies keine valide Aussage über einen Kausalzusammenhang. Am zweitlängsten lebten übergewichtige spätere ALS-Todesfälle mit einem BMI von ≥ 25 - < 30 kg/m<sup>2</sup> mit einem durchschnittlichen Alter von 70,8 Jahren (SD = 7,4 Jahre) zum Todeszeitpunkt. Allerdings war das durchschnittliche Sterbealter mit 77,0 Jahren (SD = 12,4 Jahre) auch in der Vergleichsgruppe bei den Übergewichtigen am höchsten.

**Tabelle 3: Sterbealter in Jahren in der VHM&PP-Kohorte je BMI-Kategorie nach ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; BMI = Body Mass Index; N = Anzahl Fälle / Anzahl Verstorbener; N Obs = Anzahl Probanden in dieser Kategorie; SD = Standardabweichung; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

Sterbealter							
BMI in kg/m <sup>2</sup>	ALS	N Obs	N	Mean	SD	Minimum	Maximum
<b>BMI &lt; 18,5</b>	<b>Nein</b>	5423	560	71,42	16,47	24,76	100,84
	<b>Ja</b>	2	2	82,08	4,77	78,71	85,46
<b>BMI ≥ 18,5 - &lt;25</b>	<b>Nein</b>	95011	11714	75,43	14,41	21,40	105,77
	<b>Ja</b>	24	24	64,99	9,94	35,35	82,97
<b>BMI ≥ 25 - &lt;30</b>	<b>Nein</b>	56316	12258	77,02	12,36	21,87	103,67
	<b>Ja</b>	29	29	70,77	7,38	57,72	83,68
<b>BMI ≥ 30</b>	<b>Nein</b>	20330	5253	76,01	11,78	22,75	104,52
	<b>Ja</b>	6	6	69,92	3,72	64,51	76,18

### 3.9 Blutdruck

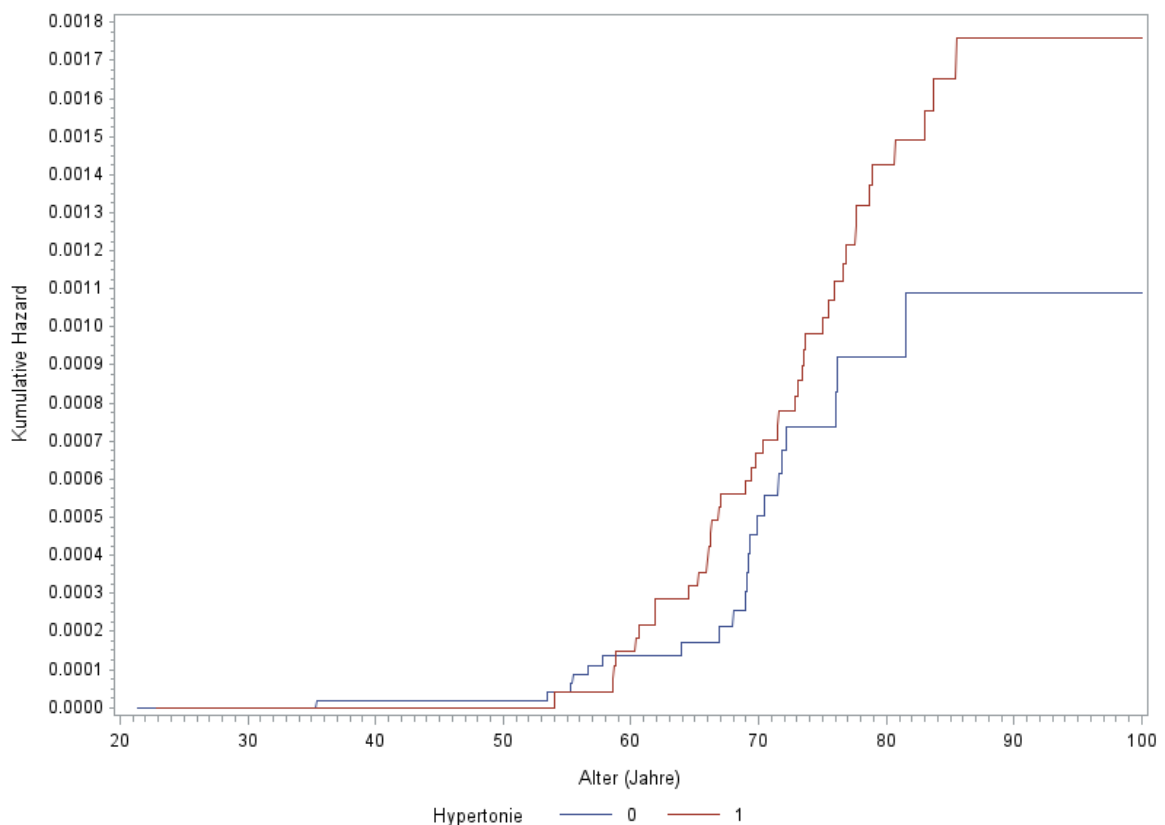
Durchschnittlich lag der Blutdruck bei den späteren ALS-Todesfällen bei 139,4/85,3 mmHg (SD = 19,0 mmHg systolisch und 11,1 mmHg diastolisch). Damit lagen sie knapp im Normbereich. Die Vergleichspopulation zeigte hier mit einem durchschnittlichen Blutdruck von 129,7/80,5 mmHg (SD = 20,6 mmHg systolisch und 11,1 mmHg diastolisch) deutlich gesündere Werte.

Auch der MAP der an ALS Verstorbenen lag mit 112,3 mmHg (SD = 13,6 mmHg) deutlich über dem der Vergleichspopulation von 105,0 mmHg (SD = 14,7 mmHg).

Eine Hypertonie ließ sich bei 59,02 % der an ALS Verstorbenen und bei 37,21 % der Teilnehmer in der Vergleichsgruppe feststellen.

Graphisch stellt sich in **Abbildung 7** bei den Hypertonikern (= 1, rote Kurve) ein höheres Risiko an ALS zu versterben, als für nicht erkrankte Probanden dar.





**Abbildung 7: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypertonie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; Hypertonie = systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg; 0 / blau = Normotonie; 1 / rot = Hypertonie; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

### 3.10 Metabolisches Syndrom

Zum Metabolischen Syndrom lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl keine verlässlichen Aussagen treffen. Nur 3682 Teilnehmer (2,08 %) in der Vergleichsgruppe und einer der ALS-Fälle (1,64 %) zeigten anhand der gemessenen Parameter und unter Anwendung der festgelegten Grenzwerte ein Metabolisches Syndrom.

### 3.11 Rauchen

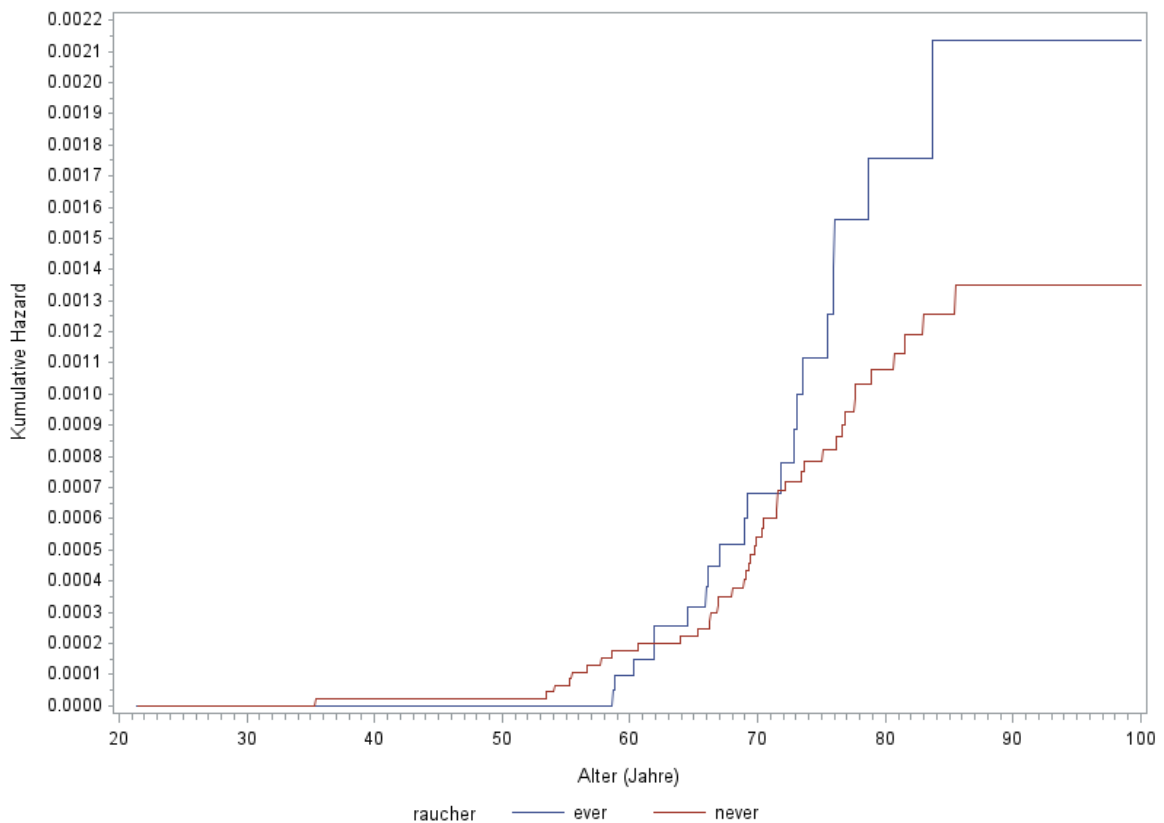
Der Raucheranteil, also der Anteil an Ex-Rauchern und Rauchern, in der Vergleichsgruppe lag bei 29,99 %, in der Ereignisgruppe bei 32,79 %. Es zeigt sich ein deutlich erhöhter Anteil von ehemaligen Rauchern unter den späteren ALS-Todesfällen (19,6 % zu 7,1 %). **Tabelle 4** zeigt, dass sowohl bei den ALS-Fällen, als auch bei der Vergleichsgruppe prozentual mehr Männer, als Frauen zu den Rauchern gezählt werden können.

**Tabelle 4: Rauchstatus in der VHM&PP-Kohorte nach ALS und Geschlecht (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; N = Anzahl Fälle; Raucher % = Anteil innerhalb der Raucher Kategorie; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

		Kein ALS		ALS	
Raucher		weiblich	männlich	weiblich	männlich
<b>Nichtraucher</b>	<b>N</b>	73093	50881	24	17
	<b>Raucher %</b>	58,94	41,03	0,02	0,01
<b>Raucher</b>	<b>N</b>	22220	30886	7	13
	<b>Raucher %</b>	41,83	58,14	0,01	0,02
<b>Total</b>	<b>N</b>	95313	81767	31	30
	<b>Raucher %</b>	53,18	46,16	0,02	0,02

Die ALS-Mortalität zeigt sich graphisch in **Abbildung 8** für die Raucher und Ex-Raucher deutlich erhöht. Dieser Effekt erscheint jedoch erst ab einem Alter von ca. 62 Jahren und scheint insbesondere im hohen Alter ausgeprägt zu sein. Das durchschnittliche Sterbealter lag bei den rauchenden späteren ALS-Todesfällen mit 69,23 Jahren (SD = 7,02 Jahre) sogar leicht über dem der Nicht-rauchenden ALS-Fälle mit 68,57 Jahren (SD = 9,71 Jahre).



**Abbildung 8: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Rauchstatus (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; Alter (Jahre) = Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren; raucher: ever / blau = Raucher; never / rot = Nichtraucher; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

### 3.12 Beschäftigung

Das über den Versicherungsstatus erfasste Beschäftigungsverhältnis der Studienteilnehmer ist in **Tabelle 5** dargestellt. Während in der Vergleichspopulation 64,00 % (N = 113325) der Probanden arbeitstätig waren, waren dies in der ALS-Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt nur 37,70 % (N = 23). Die Arbeitslosenquote lag bei den ALS-Fällen mit 4,92 % (N = 3) leicht über der der Vergleichsgruppe mit 3,15 % (N = 5582). Im Ruhestand waren 23,72 % (N = 42002) der Vergleichsgruppe und 50,82 % (N = 31) der an ALS verstorbenen. Einen Versicherungsstatus als Kriegshinterbliebene hatten 0,05 % (N = 83) der Vergleichsgruppe, in der ALS-Gruppe war keiner der Probanden ein Kriegshinterbliebener. Für 9,09 % (N = 16092) der Teilnehmer lagen keine Informationen zum Beschäftigungsverhältnis vor.

**Tabelle 5: Beschäftigungsverhältnis in der VHM&PP-Kohorte nach ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; ALS % = Anteil innerhalb der ALS-Kategorie; N = Anzahl Fälle; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

		Kein ALS	ALS	Total
<b>Beschäftigungsverhältnis</b>				
<b>Beschäftigt</b>	<b>N</b>	113326	23	113348
	<b>ALS %</b>	64,00	37,70	63,99
<b>Arbeitslos</b>	<b>N</b>	5582	3	5585
	<b>ALS %</b>	3,15	4,92	3,15
<b>Im Ruhestand</b>	<b>N</b>	42002	31	42033
	<b>ALS %</b>	23,72	50,82	23,73
<b>Kriegshinterbliebene</b>	<b>N</b>	83	0	83
	<b>ALS %</b>	0,05	0,00	0,05
<b>Nicht bekannt</b>	<b>N</b>	16088	4	16092
	<b>ALS %</b>	9,09	6,56	9,08
<b>Total</b>	<b>N</b>	160992	57	161049
	<b>ALS %</b>	99,96	0,04	100,00

### 3.13 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen metabolischen Faktoren und ALS-Mortalität

In den Modellen mit der Exposition als stetige Variable, die in **Tabelle 6 und 7** verdeutlicht werden, wurde für den Rauchstatus, das Beschäftigungsverhältnis und das Geschlecht adjustiert. Der Hazard Ratio bezieht sich hier jeweils auf den Anstieg um eine Einheit bzw. bei kategorialen Variablen im Vergleich zum Normal-/Referenzwert, z. B. ist die ALS-Mortalität für einen um 10 mmHg erhöhten MAP mit einem Hazard Ratio von 1,05 erhöht.

Es zeigte sich mit einem Hazard Ratio von 0,26 pro prozentualer Änderung des Blutzuckers (95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 0,08, 0,84) für logarithmierte Blutzuckerwerte, dass ein höherer Blutzuckerspiegel bei der GU statistisch signifikant

seltener mit einer ALS-Erkrankung assoziiert war. Es bestand also eine inverse Assoziation mit der ALS-Mortalität. Ansteigende Serumtriglyceride waren invers mit der ALS-Mortalität assoziiert, mit einem Hazard Ratio von 0,74 pro Anstieg um 1 mg/dl (95%-KI: 0,45 1,22). Allerdings war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant. Die Cox-Regression ergibt bei Einteilung in Normo- und Hypertriglyceridämie einen Hazard Ratio von 0,65 (95%-KI: 0,36, 1,17), also ein selteneres Auftreten von ALS-Todesfällen bei Probanden mit Hypertriglyceridämie (nicht statistisch signifikant).

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss steigender Blutcholesterinwerte auf die ALS-Mortalität nachweisen. Mit einem Hazard Ratio von 1,38 (95%-KI: 1,00, 2,64) zeigte sich für Probanden mit einer Hypercholesterinämie ein höheres Risiko an ALS zu erkranken, als für Probanden mit normalem Cholesterinwert. Wobei dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant war.

**Tabelle 6: Assoziation zwischen kontinuierlichen metabolischen Parametern und der ALS-Mortalität in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) für das Geschlecht, den Rauchstatus und das Beschäftigungsverhältnis der Probanden adjustiert**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; BMI = Body Mass Index; GGT = Gammaglutamyltransferase; log = logarithmiert; MAP = arterieller Mitteldruck; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
<b>Blutzucker (mg/dl) (log)</b>	0,26	0,08	0,84
<b>Triglyceride (mg/dl) (log)</b>	0,74	0,45	1,22
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	1,00	1,00	1,01
<b>GGT (U/l) (log)</b>	0,95	0,64	1,41
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,96	0,89	1,02
<b>Blutdruck (mmHg)</b>			
<b>Blutdruck systolisch (10 mmHg)</b>	1,02	0,90	1,16
<b>Blutdruck diastolisch (10 mmHg)</b>	1,10	0,88	1,38
<b>MAP (10 mmHg)</b>	1,05	0,88	1,25

**Tabelle 7: Assoziation zwischen kategorialen metabolischen Parametern und der ALS-Mortalität in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) für das Geschlecht, den Rauchstatus und das Beschäftigungsverhältnis der Probanden adjustiert**

Abkürzungen: ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; BMI = Body Mass Index; Diabetes = Blutzucker  $\geq 126$  mg/dl; erhöhte GGT = Frauen  $\geq 36$  U/l, Männer  $\geq 61$  U/l; Hypercholesterinämie = Gesamtcholesterin  $\geq 200$  mg/dl; Hypertonie = systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg; Hypertriglyceridämie = Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl bzw.  $\geq 1,7$  mmol/l; GGT = Gammaglutamyltransferase; Ref. = Referenzwert; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
<b>Diabetes mellitus</b>	0,28	0,04	2,03
<b>Hypertriglyceridämie</b>	0,65	0,36	1,17
<b>Hypercholesterinämie</b>	1,38	0,73	2,64
<b>Erhöhte GGT</b>	0,93	0,47	1,83
<b>BMI Kategorien (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<b>Untergewicht (BMI &lt; 18,5)</b>	3,25	0,76	13,83
<b>Normalgewicht (BMI <math>\geq 18,5</math> - &lt; 25)</b>	1,00 (Ref.)		
<b>Übergewichtig (BMI <math>\geq 25</math>)</b>	1,00	0,60	1,67
<b>Hypertonie</b>	1,54	0,89	2,68

Bei der GGT ließ sich mit einem Hazard Ratio von 0,95 (95%-KI: 0,64, 1,41) ebenfalls nur ein sehr geringer, statistisch nicht signifikanter Einfluss der Gammaglutamyltransferasespiegel auf das ALS-Risiko im beobachteten Zeitraum erkennen. In der Cox-Regression zeigte sich, dass Teilnehmer mit erhöhter GGT mit einem nicht statistisch signifikanten Hazard Ratio von 0,93 (95%-KI: 0,47, 1,83) marginal seltener an ALS verstarben, als Probanden mit normaler GGT.

In den Cox-Modellen zeigte sich mit einem Hazard Ratio von 0,96 pro um eine Einheit erhöhten BMI eine leicht verminderte ALS-Mortalität, die allerdings nicht statistisch signifikant war (95%-KI: 0,89, 1,02). Mit einem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten von 0,27 zeigte sich eine geringe Korrelation von BMI und Cholesterinspiegel. Vergleiche des Erkrankungsrisikos der Probanden verschiedener BMI-Klassen mit dem der Normalgewichtigen, erwiesen für die WHO-Kategorie „Untergewicht“ mit einem BMI

<18,5 kg/m<sup>2</sup> ein mit einem Hazard Ratio von 3,25 (95%-KI: 0,76, 13,83; nicht statistisch signifikant) erhöhtes Risiko an ALS zu versterben. Bei einem Vergleich normalgewichtiger Probanden mit solchen, die in die Kategorie „Übergewichtig“ fallen, zeigte sich mit einem Hazard Ratio von 1,00 (95%-KI: 0,60, 1,67) kein statistisch signifikanter Unterschied bei der ALS-Mortalität.

In der Cox-Regression erwies sich mit einem Hazard Ratio von 1,02 (95%-KI: 0,90, 1,16) für den systolischen Blutdruck und einem Hazard Ratio von 1,10 (95%-KI: 0,88, 1,38) für den diastolischen Blutdruck kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und dem Risiko an ALS zu versterben.

Der Hazard Ratio von 1,54 (95%-KI: 0,89, 2,68) zeigte, dass Hypertoniker im Vergleich zu normotonen Probanden ein um 54 % höheres Risiko hatten an ALS zu versterben, allerdings war dieser Wert abermals nicht statistisch signifikant.

Mit einem Hazard Ratio von 1,38 (95%-KI: 0,79, 2,41) hatten Raucher eine höhere ALS-Mortalität, als Nichtraucher.

Bei der Berechnung des Spearman Korrelationskoeffizienten für die verschiedenen metabolischen Parameter, die in **Tabelle 8** dargestellt sind, fanden sich außer den zu erwartenden Korrelationen von systolischem und diastolischem Blutdruck und dem Gewicht und BMI keine ausgeprägten Zusammenhänge.

**Tabelle 8: Spearman Korrelationskoeffizienten für die metabolischen Faktoren und das Alter in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014)**

Abkürzungen: BMI = Body Mass Index; Chol. = Cholesterin; GGT = Gammaglutamyltransferase; MAP = arterieller Mitteldruck; RR dias. = diastolischer Blutdruck; RR sys. = systolischer Blutdruck; TG = Triglyceride; VHM&PP = Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme;

	Alter	Blutzucker	TG	Chol.	GGT	BMI	Gewicht	RR sys.	RR dias.	MAP
Alter	1									
Blutzucker	0,22	1								
TG	0,23	0,14	1							
Chol.	0,43	0,11	0,44	1						
GGT	0,28	0,17	0,38	0,28	1					
BMI	0,36	0,22	0,39	0,27	0,36	1				
Gewicht	0,16	0,19	0,36	0,17	0,41	0,82	1			
RR sys.	0,49	0,19	0,27	0,29	0,30	0,42	0,34	1		
RR dias.	0,35	0,14	0,23	0,25	0,26	0,38	0,32	0,68	1	
MAP	0,48	0,19	0,28	0,30	0,31	0,44	0,35	0,96	0,85	1



## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich Hinweise, dass metabolische Faktoren das Risiko an ALS zu erkranken beeinflussen. Es konnten sich Tendenzen für einige in der Literatur etablierte Einflussfaktoren, wie das männliche Geschlecht und der Rauchstatus bestätigen und mit der inversen Assoziation zwischen ALS-Mortalität und Blutzuckerspiegelanstieg fand sich zusätzlich eine weniger untersuchte Assoziation.

Männer und Raucher hatten in der VHM&PP-Kohorte ein erhöhtes ALS-Risiko. Ältere Probanden hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko, wobei dies nur bis zu einem bestimmten Alter galt und das Risiko dann wieder abnahm. Probanden mit Übergewicht, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und erhöhter Gammaglutamyltransferase verstarben zwar häufiger an ALS, sie starben jedoch erst in höherem Lebensalter an ALS, als ALS-Fälle mit normwertigen Parametern in diesen Kategorien.

### 4.2 Stärken und Schwächen

Eine besondere Stärke der VHM&PP-Kohorte war die außergewöhnlich lange Nachbeobachtungsdauer von im Mittel 19,4 Jahren (SD = 6,2 Jahre).

Eine weitere Stärke der VHM&PP-Kohorte war, dass durch das standardisierte Vorgehen bei den Untersuchungen die Daten vergleichbar und nur wenige Datensätze unvollständig waren. So mussten weniger als 300 Teilnehmer infolge von fehlenden Werten bei den verwendeten Parametern ausgeschlossen werden.

Beim Follow-up der Kohorte wurden keine Vermerke gemacht, ob Teilnehmer die Studienteilnahme beendet hatten, oder aus dem Studiengebiet weggezogen waren, weshalb zum Zensierungsdatum noch alle Teilnehmer einbezogen wurden. Das heißt, der Loss to Follow-up war nicht exakt bestimmbar. Durch den Abgleich mit dem Mortalitätsregister war die Nachbeobachtung jedoch nahezu vollständig.

Auch die hohe Teilnahmerate war eine Stärke der VHM&PP-Kohorte: Laut des offiziellen Sterberegisters der Statistik Austria verstarben in Vorarlberg zwischen dem 01.01.2002 und dem 31.12.2014 75 Personen an ALS [79], in der VHM&PP-Kohorte fanden sich für denselben Zeitraum 44 ALS-Todesfälle. Dies entspricht einem Anteil von 58,7 % der gesamten dokumentierten Fälle. Mehr als zwei Drittel der Gesamtbevölkerung

Vorarlbergs nahm zwischen 1985-2003 an der GU teil [80,89]. Obwohl es sich um eine bundesland-weite, populations-basierte Kohorte handelte, gibt es einen Selektionsbias, da es sich um eine Screening Maßnahme mit freiwilliger Teilnahme handelte, und somit v.a. gesundheitsbewusste Bürger eingeschlossen wurden. Dies erklärt ebenfalls den erhöhten Frauenanteil von 53,82 % der VHM&PP-Kohorte, da Frauen eher an Präventionsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen [6]. Trotzdem stellte die bereits erwähnte hohe Teilnehmerate eine weitere Stärke der VHM&PP-Kohorte dar. Von Vorteil war auch, dass die Untersuchungen der Blutproben nur durch zwei Labors stattfanden, um die konstante Qualität zu sichern und den Measurement Bias zu minimieren.

Ein weiterer Vorteil der VHM&PP-Kohorte war, dass Größe und Gewicht und der daraus errechnete BMI nicht durch Eigenangaben („Self reporting“), sondern durch standardisierte Messungen erhoben wurden, um Erinnerungsbias („Recall Bias“) zu vermeiden, weshalb hier im Vergleich zu anderen Studien eine höhere Aussagekraft besteht [29].

Während in der deutschen Literatur einheitlich von der Amyotrophen Lateralsklerose gesprochen wird, herrscht im englischen Sprachraum teils Verwirrung durch eine Vielfalt von Bezeichnungen: Häufig wird der Begriff Motor Neurone Disease (MND) als Synonym verwendet, obwohl laut der ALS/MND Alliance außer der ALS auch die Progressive Muskel Atrophie, Primäre Lateralsklerose und die Progressive Bulbärparese zur MND zählen [87]. Dies führt womöglich zu Fehlern bei der Dokumentation von ALS-Fällen. Des Weiteren werden 4 Subformen der ALS unterschieden, welche früher als separate Krankheiten klassifiziert wurden [34]. Auch dadurch kann es in Studien möglicherweise zu Misklassifikationen kommen. Durch die Dokumentation anhand des Sterberegisters waren solche Fehler in der VHM&PP-Kohorte weitestgehend ausgeschlossen, was eine weitere Stärke der Studie darstellte.

Rooney et al. (2017) sahen als eine Schwäche von Kohortenstudien, dass insbesondere rasch progrediente Fälle nicht dokumentiert werden, da diese möglicherweise vor ihrer nächsten Vorstellung bei ihrem Studienarzt versterben [70]. Diese Gefahr wurde durch die Identifikation über den Abgleich mit dem Sterberegister bei der VHM&PP-Kohorte ebenfalls minimiert.

Durch die Dokumentation über das Sterberegister fehlten jedoch sämtliche

Informationen zum Krankheitsverlauf und Phänotyp der Erkrankung. Es gab keine Daten über Erkrankungsdauer, Ort des Auftretens, kognitive Defizite und Ähnliches. Dementsprechend konnten keine Berechnungen zum Einfluss z.B. der kognitiven Beeinträchtigungen auf die Prognose gemacht werden. Diese waren in der Literatur bereits mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht worden [52,72].

#### 4.3 Geschlechterverteilung

Die überdurchschnittliche Gesundheit und der größere Frauenanteil der VHM&PP-Kohorte lassen sich, zumindest teilweise, durch die freiwillige Teilnahme an der GU erklären. Gesundheitsbewusste Menschen haben eine höhere Lebenserwartung [15] und österreichische Frauen nahmen eher an Präventionsmaßnahmen bzw. an Vorsorgeuntersuchungen teil, als ihre männlichen Mitbürger. In Vorarlberg lag laut dem „Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2014“ bei Vorsorgeuntersuchungen der Anteil der Frauen im Jahr 2014 bei 54,8 %. Der Anteil der Frauen an der Gesamtbevölkerung lag 2015 bei 50,7 % [6].

Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag in der VHM&PP-Kohorte bei den ALS-Fällen bei 1,03:1, was allerdings daran lag, dass insgesamt mehr Frauen an der GU teilgenommen hatten. Insgesamt erkrankten und verstarben in der VHM&PP-Kohorte 0,00033 % der Frauen und 0,00037 % der Männer an ALS. Dies entsprach einem 1,12-fach erhöhten Risiko für die männlichen Studienteilnehmer. Viele Studien stellten ein zum Teil stark erhöhtes Risiko für Männer fest [51,84], besonders deutlich war dies 2013 mit 2,6:1 bei Al-Chalabi und Hardiman [2]. Viele Autoren vermuteten allerdings, dass der erhöhte Männeranteil unter den Patienten nicht genetisch bedingt, sondern durch das geschlechterspezifische Risikoverhalten und die Häufigkeit der postulierten Risikofaktoren bei den Geschlechtern ausgelöst ist [51]. Bereits 2008 beschrieben Logroscino et al., dass sich das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in neueren Studien angleicht und vertraten die These, dass dies am zunehmenden Anstieg der sozioökonomischen Verhältnisse von Männern und Frauen liegt [50]. Unter anderem identifizierten sie Rauchen als einen potentiellen Risikofaktor für ALS (auch in der VHM&PP-Kohorte zeigte sich diese Tendenz) und stellten dies in Zusammenhang mit der steigenden Prävalenz von Rauchern unter Frauen in den letzten Jahrzehnten, wie bereits von Armon et al. (2003) beschrieben [3]. Dazu passt auch die von Nalini et al. (2008) beschriebene ausgeprägtere

Dominanz männlicher Patienten in Entwicklungsländern, da hier vermutlich noch größere sozioökonomische Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestehen [59]. Logroscino et al. (2010) vermuteten außerdem, dass Männer häufiger betroffen seien, da sie häufiger Traumata und extremer körperlicher Aktivität ausgesetzt sind, die ebenfalls als mögliche Risikofaktoren vorgeschlagen wurden [28,31,46,51,75]. Deshalb sind nach dieser Hypothese häufig Sportler, wie der Namensgeber der Erkrankung im amerikanischen Sprachraum, Lou Gehrig, betroffen [75].

In anderen europäischen Studien zeigte sich ebenfalls ein zunehmend angeglichenes Geschlechterverhältnis: So berichteten Uenal et al. (2014) von einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,1:1 im ALS-Register Schwaben [88] und Kioumourtzoglou et al. (2015) von 1,15:1 bei der Bevölkerung von Dänemark [39]. In der schwedischen AMORIS-Kohorte fanden Mariosa et al. (2017) ein Geschlechterverhältnis von 1,12:1 von Männern zu Frauen [56].

#### 4.4 Alter und Sterbealter

Insgesamt verstarben 16,85 % der Teilnehmer und Teilnehmerinnen der VHM&PP-Kohorte während des Beobachtungszeitraums. Das durchschnittliche Sterbealter der erfassten Personen lag bei 76,1 Jahren (SD = 13,2 Jahre). Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt für Österreicher lag laut der Wirtschaftskammer Österreich im Jahr 2014 bei 81,7 Jahren [95]. Hierbei hatten Männer eine durchschnittliche Lebenserwartung von 79,2 Jahren, bei Frauen lag diese bei 84,0 Jahren.

Die verminderte Lebenserwartung der VHM&PP-Kohorte im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erklärt sich vermutlich dadurch, dass die Nachbeobachtungsdauer noch zu gering ist und es dadurch zur Dokumentation eines überdurchschnittlich hohen Anteils von jungen Sterbefällen kommt.

Das mediane Alter der Überlebenden der VHM&PP-Kohorte lag zur Zensierung am 31.12.2014 bei 59,1 Jahren (SD = 13,9 Jahre, Min: 18,1 Jahre, Max: 116,1 Jahre), das Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung Österreichs lag für das Jahr 2014 im Jahresdurchschnitt bei 42,3 Jahren [77]. Das erhöhte Alter der VHM&PP-Kohorte erklärt sich durch den Rekrutierungszeitraum: Die Teilnahme war erst ab 18 Jahren möglich, da die Rekrutierung im Jahr 2004 beendet wurde, waren dementsprechend keine nach 1986 geborenen Personen unter den Teilnehmern und die jüngsten Überlebenden der

VHM&PP-Kohorte waren bei der Zensierung bereits 28 Jahre alt.

Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Prognose liegt bei der ALS je nach Studie bei circa 10-48 Monaten, wobei bis zu 10 % der Patienten mehr als 10 Jahre überleben [12]. Das Oxford Handbook of Neurology berichtet von einem medianen Überleben ab Diagnose von 3-4 Jahren [53]. Mariosa et al. (2017) fanden ein medianes Überleben von 4 Jahren (Q1 = 2 Jahre, Q3 = 9 Jahre) bei US Army Veteranen [55]. Für die Schwedische AMORIS-Kohorte beobachteten Mariosa et al. (2017) nur ein medianes Überleben von einem Jahr (Q1 = 0,4 Jahre, Q3 = 3,1 Jahre) [56].

Wenn man davon ausgeht, dass sich die Dauer der Erkrankung in der VHM&PP-Kohorte ähnlich verhielt, so ergibt sich bei einem medianen Sterbealter von 69,5 Jahren (Q1 = 64,5 Jahre, Q3 = 75,1 Jahre), dass das mediane Alter bei Diagnose bei ca. 66 Jahren gelegen haben muss. Dies wäre durchaus vergleichbar mit anderen Studien, insbesondere an Kaukasiern. So fanden Dorst et al. (2011) in einer deutschen Population ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 57,6 Jahren (SD = 12,6 Jahre) [22] und Logroscino et al. (2010) für Probanden aus drei europäischen Ländern ein medianes Erkrankungsalter von 65,2 Jahren (Q1 = 56,0 Jahre, Q3 = 72,2 Jahre) für Männer und 67,0 Jahren (Q1 = 59,0 Jahre, Q3 = 74,0 Jahre) für Frauen [51]. Rosenbohm et al. (2018) fanden für deutsche Patienten mit 66,6 Jahren (SD = 11,6 Jahre) ein vergleichbares Erkrankungsalter, während sie für chinesische Patienten ein medianes Erkrankungsalter von 53,2 Jahren (SD = 10,6 Jahre) feststellten [71]. Nalini et al. (2008) beschrieben in einer indischen Population ein Erkrankungsalter von 46,2 Jahren (SD = 14,1 Jahre) [59]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass genetische und Umweltfaktoren einen erheblichen Einfluss auf Erkrankungsalter und Prognose haben. Uenal et al. (2014) stellten im ALS-Register Schwaben ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 63,8 Jahren (SD = 11,9 Jahre) für Männer und 66,0 Jahre (SD = 12,2 Jahre) für Frauen fest, wobei das ALS-Register Schwaben geographisch gesehen am nächsten an der VHM&PP-Kohorte liegt und man deshalb von relativ ähnlichen Umwelt- und genetischen Bedingungen ausgehen kann. In der VHM&PP-Kohorte konnte (aus dem Sterbealter berechnet) kein vergleichbar ausgeprägter Geschlechterunterschied beim Erkrankungsalter der ALS-Fälle der VHM&PP-Kohorte beobachtet werden. Für genauere Aussagen würde man zusätzliche Daten über das Alter bei Auftreten der Erstsymptome, bei Diagnose der Erkrankung und über die verschiedenen Formen der ALS in der VHM&PP-Kohorte benötigen.

#### 4.5 Nachbeobachtungsdauer und Untersuchungshäufigkeit

ALS-Patienten nahmen an durchschnittlich 3,80 Untersuchungen teil (SD = 2,87, Minimum = 1, Maximum = 14), die Vergleichspopulation nahm im Schnitt an 3,93 Untersuchungen teil (SD = 3,18, Minimum = 1, Maximum = 27).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer der ALS-Fälle von 13,1 Jahren (SD = 6,9 Jahre) war deutlich kürzer als die Nachbeobachtung bei der Vergleichspopulation von durchschnittlich 19,4 Jahren (SD = 6,2 Jahre). Die leicht niedrigere Anzahl an Untersuchungen bei den ALS-Patienten und die kürzere Nachbeobachtungsdauer lassen sich dadurch erklären, dass sämtliche Probanden in der ALS-Gruppe bereits verstorben waren, während zum Zensierungsdatum noch 147554 Probanden (83,2 %) der VHM&PP-Kohorte am Leben waren.

Da der Erkrankungszeitpunkt nicht dokumentiert wurde und schwer festzulegen ist, lässt sich keine Aussage über die Dauer und das Fortschreiten der Krankheit treffen. Insbesondere im Hinblick auf die häufig beschriebenen prognostischen Unterschiede z.B. in verschiedenen Altersklassen und bei verschiedenen Phänotypen der Erkrankung wäre dies interessant gewesen [12,17,38,86].

#### 4.6 Metabolische Faktoren und Erkrankungen

Wie Mariosa et al. (2017) feststellten, könnten veränderte Blutwerte kurz vor Diagnose der ALS eine Folge und nicht Ursache der ALS sein, weshalb auch sie Messwerte die möglichst lange vor Diagnose entstanden verwendeten [56]. Peter et al. (2017) konnten beim ALS-Register Schwaben eine Abnahme des BMIs bereits ca. 10 Jahre vor Krankheitsbeginn nachweisen [66]. In der VHM&PP-Kohorte detektierte Veränderungen metabolischer Parameter und des BMIs könnten also sowohl als Risikofaktoren, als auch als präsymptomatische Auswirkungen der ALS interpretiert werden. Aufgrund der kurzen Dauer der Erkrankung und der langen Nachbeobachtungszeit von im Mittel 13,1 Jahren (SD = 6,9 Jahre) der ALS-Fälle der VHM&PP-Kohorte lässt sich vermuten, dass es sich bei den festgestellten Werten tatsächlich um Hinweise auf Risikofaktoren handelt. Manche Autoren vermuten, dass die ALS schon mehrere Jahrzehnte vor Auftreten der Erkrankung Einfluss auf verschiedene Biomarker nimmt [56]. Diese zu identifizieren wäre ein wichtiger Schritt für die Früherkennung der ALS.

In der Literatur finden sich sowohl Hinweise darauf, dass verschiedene metabolische Faktoren als protektive Faktoren oder Risikofaktoren bezüglich des Krankheitsauftretens in Frage kommen, als auch auf die Möglichkeit, dass diese sich positiv oder negativ auf die Erkrankungsdauer auswirken: Chiò et al. (2009) stellten einen späteren Krankheitsbeginn bei Diabetikern fest [11]. Mariosa et al. (2017) fanden eine höhere Inzidenz von ALS bei einem hohen LDL/HDL-Verhältnis [56]. Dagegen stellten Dupuis et al. (2008) fest, dass Patienten mit einem erhöhten LDL/HDL-Verhältnis und erhöhtem Triglyceridspiegel mehr als 12 Monate länger überlebten [23]. Dorst et al. (2011) fanden ein deutlich längeres Überleben für Patienten mit erhöhten Cholesterin- und Triglyceridspiegeln [22]. Chiò et al. (2009) beobachteten ein kürzeres Überleben bei verringertem Chloridspiegel im Serum zum Diagnosezeitpunkt [12].

Ein Hypermetabolismus im Rahmen einer ALS-Erkrankung wurde bereits in mehreren Studien beobachtet, wobei weitestgehend unklar bleibt, ob der Hypermetabolismus die Ursache oder eine Folge der ALS ist [7,26]. Ngo et al. (2014) vermuteten hierin den Grund für die verbesserte Prognose bei erhöhtem BMI, da sie diesen als Hinweis auf die Fähigkeit, den mit der ALS einhergehenden Hypermetabolismus zu kompensieren, sahen [61]. Auch Weishaupt et al. (2016) vermuteten, dass die Erkrankung insbesondere im hohen Alter auftritt, da Kompensationsmechanismen altersabhängig nachlassen [92]. Nalini et al. (2008) nahmen an, dass das längere Überleben von jüngeren ALS-Patienten an den größeren neuronalen Reserven lag [59]. Grunderkrankungen und zum Todeszeitpunkt bestehende Komorbiditäten wurden im Rahmen der VHM&PP-Kohorte nicht erfasst. Deshalb errechneten wir die Variablen Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie anhand der gemessenen Parameter im Blut. Diese Schlussfolgerungen liefern dabei keine verlässlichen Werte, da z.B. gut eingestellte Diabetiker oder Hypertoniker nicht erfasst werden können. Hier müssen weitere Studien mit genauerer Dokumentation von Komorbiditäten durchgeführt werden.

#### 4.6.1 Blutzucker und Diabetes mellitus

Die Bewertung der Blutzuckerwerte sollte nach den WHO-Richtlinien in 3 Kategorien erfolgen: Normal bzw. Normoglykämie unter 110 mg/dl (< 5,6 mmol/l), Prä-Diabetes bei 110-125 mg/dl (6,1 - 6,9 mmol/l) und Diabetes ab 126 mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) [99]. Aufgrund des geringen Anteils an Diabetikern unter den ALS-Patienten wurde für unsere

Berechnungen eine Einteilung in Diabetiker (ab einem Blutzuckerspiegel von  $\geq 126$  mg/dl) und Nicht-Diabetiker (mit  $< 126$ mg/dl) verwendet.

Ein hoher Blutzuckerspiegel war mit einem Hazard Ratio von 0,26 (95%-KI 0,08, 0,84) statistisch signifikant seltener mit einer ALS-Erkrankung assoziiert. Auch Mariosa et al. (2017) fanden einen höheren Blutzucker seltener mit einer ALS assoziiert [56]. Sun et al. (2015) vermuteten, eine abnormale Glukose Homöostase könnte sowohl Ursache, als auch Folge einer ALS-Erkrankung sein [84].

Im Rahmen der GU wurde nicht dokumentiert, welcher Anteil der untersuchten Population in Behandlung eines Diabetes mellitus oder Prädiabetes war und dementsprechend ohne Medikation mutmaßlich in eine andere Blutzuckerkategorie gefallen wäre. Des Weiteren gab es keine Möglichkeit zwischen Typ I und Typ II Diabetes mellitus zu unterscheiden. Die geringe Quote von 3,5 % (N = 6223) Diabetikern in der VHM&PP-Kohorte lässt sich hierdurch vermutlich erklären. Mit einem Diabetiker unter den ALS-Patienten lag der Anteil hier sogar nur bei 1,6 %. Laut der Österreichischen Gesundheitsbefragung 2006/2007 lag der Anteil der Diabetiker bei den Frauen bei 215,3/1000 Personen, entsprechend 21,5 % und bei den Männern bei 174,2/1000, was 17,4 % entspräche [41]. Diese Zahlen beruhen auf selbst berichteten Erkrankungen, die durch eine Befragung einer repräsentativen Stichprobe von 15.000 Österreichern und Österreicherinnen ab einem Altern von 15 Jahren erhoben wurden, und sind dementsprechend nur bedingt verlässlich.

Trotzdem spricht die große Diskrepanz der Werte für eine hohe Rate an gut eingestellten Diabetespatienten, die dementsprechend keine erhöhten Nüchternblutzuckerwerte in unseren Untersuchungen zeigten.

Deshalb war es nicht möglich den Zusammenhang von ALS-Mortalität und dem Blutzucker klassifiziert nach klinisch relevanten Grenzwerten zu untersuchen. Man könnte vermuten, dass Diabetes mellitus vor dem Auftreten einer ALS schützt und sich dadurch den geringen Anteil an ALS-Erkrankten mit dieser Komorbidität erklären. Um diese Hypothese zu untersuchen, sind weitere Studien nötig. Lekoubou et al. (2014) beschrieben eine Häufung an Patienten mit Diabetes und Dysglykämie unter den ALS-Patienten. Sie erkannten allerdings keinen Einfluss auf das Überleben, das Fortschreiten, den Grad oder die Dauer der Erkrankung [47]. Sun et al. (2015) fanden insbesondere bei jüngeren Männern mit Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko an ALS zu erkranken [84].



Kioumourtzoglou et al. (2015) und Hollinger et al. (2016) beschrieben eine Protektion vor ALS durch Diabetes [33,39]. Jawaid et al. (2010) beobachteten bei Diabetes Patienten ein 4 Jahre späteres Auftreten von ALS und ein um ein halbes Jahr verlängertes Überleben im Vergleich zu ALS-Patienten ohne Diabetes. Des Weiteren fanden sie ähnliche oder schlechtere kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit Diabetes [37]. Chiò et al. (2009) berichteten ebenfalls von einem späteren Auftreten von ALS bei Typ II Diabetikern [11].

#### 4.6.2 Lipide

Die Lipidmessung erfolgte wie von Stocks et al. (2010) beschrieben aus dem Serum [80]. In der GU wurden nur die Cholesterin- und Triglyceridspiegel bestimmt, eine genauere Untersuchung, z.B. von HDL, LDL, LDL/HDL-Ratio, erfolgte nicht.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss von Lipidwerten auf das Auftreten und den Verlauf der ALS: Dorst et al. (2011) stellten ein um 14 Monate verlängertes Überleben bei ALS-Patienten mit Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie fest [22], Paganoni et al. (2011) berichteten ebenfalls über längeres Überleben bei erhöhtem BMI und Dyslipidämie [64]. Seelen et al. (2014) identifizierten Hypercholesterinämie als protektiv bezüglich des Auftretens von ALS, konnten aber keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und der Überlebenszeit feststellen [76] und Dedic et al. (2012) konnten kein signifikant längeres Überleben bei Patienten mit Dyslipidämie nachweisen [16,76]. Wuolikainen et al. (2014) stellten nur bei Frauen eine hohe Korrelation zwischen dem Überleben und HDL-Level fest, nicht jedoch bei Männern [100]. Sutedja et al. (2011) berichteten, dass ALS-Patienten weniger häufig Cholesterinsenker einnahmen, als die Kontrollgruppe [85].

##### 4.6.2.1 Triglyceride

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte die Untersuchung an der VHM&PP-Kohorte, dass die ALS-Mortalität mit steigenden Triglyceridspiegeln abnahm, wobei dieser Wert nicht statistisch signifikant war. Außerdem fällt auf, dass die TG-Spiegel der ALS-Fälle im Median deutlich über denen der restlichen VHM&PP-Kohorte lagen.

In der VHM&PP-Kohorte lebten ALS-Fälle, die bei der Basiserhebung eine Hypertriglyceridämie hatten, durchschnittlich fast 3 Jahre länger als Patienten mit normalen Triglyceridspiegeln. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Dorst et al. (2011) und Dupuis et al. (2008) [22,23].

In der Studienpopulation starben 14,1 % der Probanden mit normalen TG, während unter den Probanden mit Hypertriglyceridämie zum Zensierungszeitpunkt 24,5 % verstarben. Dies lässt sich u.a. dadurch erklären, dass die Dyslipidämie ein Risikofaktor für viele häufige Erkrankungen, wie die in der VHM&PP-Kohorte häufigste Todesursache, die atherosklerotischen Herzerkrankungen, ist [5].

#### 4.6.2.2 Cholesterin

In der VHM&PP-Kohorte ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Blutcholesterinwerte auf die ALS-Mortalität nachweisen. Das Gesamtcholesterin lag bei den ALS-Patienten fast 20 mg/dl über dem der Vergleichspopulation. Die Serumcholesterinwerte der ALS-Fälle der VHM&PP-Kohorte sind durchaus vergleichbar mit z.B. den Werten, die Dorst et al. (2011) bei 488 ALS-Patienten in Ulm, Deutschland maßen. Sie fanden ein durchschnittliches Serum Cholesterin von 6,00 mmol/l (SD = 1,26 mmol/l) (entspricht 232,02 mg/dl (SD = 48,72 mg/dl)) [22].

Da keine Untersuchung der verschiedenen Transportformen von Cholesterin wie HDL, LDL und VLDL vorgenommen wurde, lassen sich über diese keine Aussagen treffen. Für die VHM&PP-Kohorte ist nicht bekannt, welche Patienten wegen einer Hyperlipidämie behandelt wurden und z.B. Statine zur Senkung der Blutfette einnahmen.

Der deutliche Unterschied im Alter zum Todeszeitpunkt bei den ALS-Fällen mit Hypercholesterinämie im Vergleich zu den ALS-Fällen mit normalen Cholesterinwerten von fast 9 Jahren, passt zu der Hypothese, dass eine Dyslipidämie die Prognose der ALS positiv beeinflussen kann. Wie bereits beschrieben, war solch ein Altersunterschied innerhalb der Vergleichspopulation mit 4,5 Jahren ebenfalls festzustellen, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß. Wobei man nicht vergessen darf, dass 9,4 % der Teilnehmer der Vergleichsgruppe mit normalen Cholesterinwerten und 22,3 % der Hypercholesterinämie Patienten in der Vergleichsgruppe verstarben. Abermals lässt sich dies vermutlich darauf zurückführen, dass die Dyslipidämie ein Risikofaktor für viele häufige Erkrankungen ist [5].

Die Beobachtung, dass das Risiko an einer ALS zu versterben bei unter 65-Jährigen mit Hypercholesterinämie geringer und bei über 65-Jährigen höher war, als für Probanden mit normalen Cholesterinwerten, sollte in zukünftigen Studien genauer untersucht

werden, wobei wie oben beschrieben auch andere Autoren z.T. keinen konstanten, generalisierbaren Einfluss des Cholesterinspiegels feststellen konnten.

#### 4.6.3 Gammaglutamyltransferase

In der VHM&PP-Kohorte lagen die durchschnittlichen GGT-Werte der ALS-Fälle mehr als 5 U/l höher als die der Vergleichspopulation. In den multivariaten Modellen fand sich kein ausgeprägter Zusammenhang zwischen GGT und ALS-Mortalität. Die ALS-Mortalität der Probanden der VHM&PP-Kohorte sank leicht, je höher ihr GGT-Spiegel lag. Dies könnte ebenfalls Ausdruck einer verbesserten Prognose durch erhöhte metabolische Parameter sein.

GGT-Erhöhungen deuten u.a. auf Leberschädigungen hin, die beispielsweise durch Alkoholkonsum oder Lebererkrankungen, wie die häufige Nicht-alkoholbedingte Fettleber (NASH) bedingt sein können, sie können aber auch durch die Einnahme von Medikamenten bedingt sein [45]. Auch hier wäre es sinnvoll in zukünftigen Studien die Medikation der Probanden zu dokumentieren. Ebenfalls von Interesse ist die Frage nach dem Einfluss von Alkoholkonsum auf das ALS-Erkrankungsrisiko. Huisman et al. (2015) beschrieben ein verringertes ALS-Risiko bei höherem Alkoholkonsum [35], während Nelson et al. (2000) keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und ALS-Risiko nachweisen konnten [60]. Adipositas führt ebenfalls zu einer Erhöhung des GGT-Spiegels [45], unter der Annahme das ALS-Patienten eher niedrigere BMIs haben, würde man also eher mit niedrigeren GGT-Werten rechnen. Dieser sehr geringe Effekt der GGT auf das ALS-Risiko war nicht statistisch signifikant.

Auch die Einteilung nach klinisch relevanten GGT-Werten ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter GGT und ALS. ALS-Todesfälle ereigneten sich bei Probanden mit erhöhter GGT mehr als 3 Jahre später, als bei Patienten mit normalen GGT-Werten. Auch war die ALS-Mortalität der Probanden mit erhöhter GGT im Vergleich zu Probanden mit normaler GGT leicht erniedrigt.

#### 4.6.4 Metabolisches Syndrom

Mangels Messwerten zu HDL-Fraktion und Taillenumfang bei der VHM&PP-Kohorte, erfassten wir ein Metabolisches Syndrom bei Probanden, die die ATP-III-Kriterien für Nüchterntriglyceride, Blutdruck und den Nüchternblutzucker erfüllten. Dies liegt in eindeutigem Widerspruch zu der von der Internationalen Diabetes Föderation

veröffentlichten Definition des Metabolischen Syndroms: Diese sieht den vergrößerten Taillenumfang als *conditio sine qua non* [93]. Da aber bereits mehrfach die Theorie aufgestellt wurde, dass das Metabolische Syndrom, beziehungsweise bestimmte metabolischen Faktoren, protektiv oder verlangsamt auf die ALS wirken [1,29,100], wurde dies für die durchgeführten Berechnungen in Kauf genommen.

Mit einer Häufigkeit von 2,1 % kam nach diesen Kriterien das Metabolische Syndrom in der VHM&PP-Kohorte selten vor: Assmann et al. (2007) beschrieben nach NCEP ATP-III-Kriterien eine Häufigkeit von 17,6 % bei weiblichen und 25,3 % bei männlichen Teilnehmern der PROCAM-Studie aus Münster, Deutschland und eine steigende Prävalenz mit steigendem Alter [4]. Die PROCAM-Probanden hatten sogar ein um circa 3 Jahre geringeres Durchschnittsalter als die Probanden in der VHM&PP-Kohorte. Es fielen 1,6 % (N = 1) der ALS-Patienten in diese Kategorie, weshalb keine Aussagen bezüglich des Einflusses des Metabolischen Syndroms auf die Häufigkeit und die Prognose bei ALS getroffen werden können. Hier wäre es ebenfalls wichtig in zukünftigen Studien die Parameter der ATP-III-Kriterien, Komorbiditäten und Medikation der Patienten zu dokumentieren, um so statistisch signifikante Aussagen treffen zu können.

#### 4.7 Blutdruck

Der durchschnittliche Blutdruck der ALS-Patienten war knapp normwertig, während die durchschnittlichen Blutdruckwerte der Vergleichspopulation im guten Normalbereich lagen.

In der Cox-Regression zeigte sich weder für den systolischen Blutdruck, noch für den diastolischen Blutdruck ein deutlicher, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und der ALS-Mortalität. Allerdings ist zu bedenken, dass hier immer nur der Risikozuwachs an ALS zu erkranken für Schritte von 1 mmHg berechnet wurden. Deshalb führten wir die Berechnungen abermals für 10 mmHg Schritte durch, in der Hoffnung deutlichere Effekte zu sehen. Trotzdem zeigte sich keine statistisch signifikante Risikoerhöhung für hypertone Patienten.

Auch nach Einführung von klinischen Grenzwerten und Einordnung als „Arterielle Hypertonie“ waren verlässliche Berechnungen zum Zusammenhang zwischen Hypertonie und ALS kaum machbar, da gut eingestellte Hypertoniker durch die angewendeten Kriterien nicht erfasst wurden. Es sind nur Aussagen zu schlecht eingestelltem

Hypertonus, beziehungsweise unerkanntem Hypertonus möglich.

Eine einmalige Feststellung eines erhöhten Blutdruckwertes reicht außerdem laut den Empfehlungen der ESC-Pocketleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2014 nicht aus, um eine Hypertonie festzustellen [14], da dieser durch Störgrößen wie z.B. psychischen Stress, körperliche Anstrengung oder Weißkittelhochdruck auch nur einmalig erhöht sein kann [98].

Es ist nicht dokumentiert, welcher Anteil der Probanden in Behandlung einer Hypertonie war. Deshalb ist es durchaus wahrscheinlich, dass der Anteil von 37,2 % Hypertonikern einen falsch-niedrigen Wert darstellt und einige Hypertoniker durch eine gute Einstellung ihres Blutdrucks nicht in die Hypertonie Kategorie fallen. Dass unter den ALS-Fällen Hypertoniker durchschnittlich fast 5 Jahre länger lebten, könnte man als positiven Einfluss des Blutdrucks auf die Prognose deuten, es erscheint aber wahrscheinlicher, dass die Hypertonie eine aufgrund des Alters erscheinende, von der ALS unabhängige, Komorbidität ist, die bei den jüngeren ALS-Fällen noch nicht bestand.

Mit einem Hazard Ratio von 1,54 (95%-KI: 0,89, 2,68) zeigte sich eine deutliche Risikoerhöhung für Hypertoniker, nachdem in der kontinuierlichen Betrachtung des Blutdrucks kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. Wie in allen Modellen wurde hier für das Alter adjustiert, sodass dieses als Grund für die deutliche Risikoerhöhung entfällt. Dies passt zu der Hypothese, dass Komponenten des Metabolischen Syndroms einen Einfluss auf die ALS-Mortalität haben.

#### 4.8 Body Mass Index

In einigen Studien wurde ein hoher BMI bei ALS-Diagnose als protektiver Faktor beschrieben oder zumindest als für den Krankheitsverlauf prognostisch günstig identifiziert [29,35,55,62,64,75]. Mehrere Studien fanden ein häufigeres Auftreten von ALS bei Probanden mit niedrigem BMI [35,58]. Paganoni et al. (2011) beschrieben einen U-förmigen Zusammenhang zwischen BMI und Überlebenszeit, mit dem längsten Überleben bei einem BMI von 30-35 kg/m<sup>2</sup> [64]. Lindauer et al. (2013) stellten fest, dass ein zu hoher BMI bei ALS-Patienten prognostisch ungünstig ist [49]. Die geringe Fallzahl in der VHM&PP-Kohorte erschwert ähnliche Berechnungen, da es insbesondere in den Kategorien „Untergewichtig“ und „Adipositas“ zu wenige Ereignisse gibt. Es gilt außerdem zu bedenken, dass sich der BMI von ALS-Patienten i.d.R. im Krankheitsverlauf verändert

[66].

In der VHM&PP-Kohorte ergab sich mit steigendem BMI eine nicht statistisch signifikante, leichte Verringerung der ALS-Mortalität. Allerdings lag der durchschnittliche BMI der an ALS Verstorbenen leicht über dem der Vergleichsgruppe. Der Anteil an Übergewichtigen in der Ereignisgruppe lag deutlich über dem der Vergleichspopulation.

Es zeigte sich ein, wie in der Literatur beschriebenes, erhöhtes Sterbealter bei übergewichtigen ALS-Patienten [49]. So starben ALS-Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m<sup>2</sup> durchschnittlich mit 70,8 Jahren (SD = 7,4 Jahre) gegenüber 65,0 Jahre (SD = 9,9 Jahre) bei normalgewichtigen ALS-Patienten mit einem BMI von 18,5 bis 25 kg/m<sup>2</sup>, sie lebten also fast 6 Jahre länger. Allerdings war auch in der Vergleichspopulation ein um 1,6 Jahre längeres Leben von übergewichtigen Probanden gegenüber den Normalgewichtigen zu erkennen (77,0 Jahre (SD = 12,4 Jahre) und 75,4 Jahre (SD = 14,4 Jahre)). Eine wie oben beschriebene U-förmige Beziehung zwischen Überlebenszeit (mangels Daten über die Krankheitsdauer wurde wieder das Sterbealter verwendet) und BMI-Kategorie der ALS-Fälle konnte in der VHM&PP-Kohorte nicht festgestellt werden, wobei dies womöglich an den geringen Fallzahlen insbesondere der Randkategorien lag. In der Gesamtkohorte zeigte das durchschnittliche Sterbealter allerdings eine U-förmige Verteilung, was den Gedanken nahelegt, dass der beschriebene Zusammenhang nicht exklusiv der ALS geschuldet ist.

Laut Statistik Austria waren 2014 53,1 % der Bevölkerung Vorarlbergs normalgewichtig. 2,4 % der Vorarlberger hatten einen BMI unter 18,5 kg/m<sup>2</sup>, bei 33,1 % lag er zwischen 25 kg/m<sup>2</sup> und 30 kg/m<sup>2</sup>, 11,4 % hatten einen BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> [6]. Dies entspricht einem Anteil von 44,5 % Übergewichtigen, verglichen mit den 43,3 % Übergewichtigen in der VHM&PP-Kohorte scheint diese bezüglich des BMI's also repräsentativ für das Land Vorarlberg. Laut Klenk et al. (2014) tritt bei der VHM&PP-Kohorte Adipositas seltener auf, als in Populationen anderer Industrienationen [40], wobei der Anteil Übergewichtiger in Österreich 2008 laut der WHO auch nur Rang 35 unter 53 europäischen Ländern einnahm [63].

Der BMI war in dieser Studie der einzige Indikator für Körperfett, hier wären differenziertere Untersuchungen hilfreich. Gallo et al. (2013) schrieben, dass der BMI für die Erkennung von Körperfett ungeeignet sei, da die Spezifität zwar bei 97 % liegt, die Sensitivität allerdings nur bei 42 %. Für die EPIC-Kohorte standen ihnen auch der Waist to

Hip Ratio und der Taillenumfang zu Verfügung [29]. Außerdem unterscheidet der BMI nicht ausreichend zwischen sehr muskulären und adipösen Personen [83]. Ngo et al. (2014) mutmaßten, dass hier ein möglicher Grund für den Zusammenhang zwischen BMI und ALS liegt: sie fanden, dass der BMI, insbesondere von schlanken Probanden, stark von der Muskelmasse beeinflusst wird. Deshalb könnte der sinkende BMI nicht durch die Abnahme des Körperfetts, sondern durch den Abbau von Muskelmasse, der u.a. durch die Atrophie bei Denervation der Muskulatur bedingt ist, entstehen [57,61]. Des Weiteren könnte auch die häufig auftretende Dysphagie [44], die zu Schwierigkeiten bei der Ernährung und dann Mangelernährung führt, zur Abnahme der Muskelmasse und Proteolyse führen [61]. Eine weitere Möglichkeit ist, dass das Körperfett adipöser ALS-Patienten in seiner Funktion als Hauptenergiespeicher ein längeres Überleben durch die Energiebereitstellung ermöglicht [61].

#### 4.9 Rauchen

In den Berechnungen wurde stets für den Rauchstatus adjustiert, um diesen als Störfaktor auszuschließen. Der erhöhte Teil der ehemaligen Raucher unter den an ALS verstorbenen Teilnehmern war möglicherweise durch den höheren Altersdurchschnitt in dieser Gruppe bedingt. Deshalb entschieden wir uns die Raucher für die weiteren Berechnungen in zwei Gruppen einzuteilen: Personen, die noch nie geraucht haben und Personen, die rauchen oder früher geraucht haben.

Laut der von Statistik Austria veröffentlichten „Gesundheitsbefragung 2014“ rauchten im Jahr 2014 31,7 % der Vorarlberger, 20,4 % gaben an früher geraucht zu haben und 47,9 % identifizierten sich als Nichtraucher [78]. Dies entspräche also einem Anteil von 47,9 % in der „Nie“-Gruppe im Vergleich zu 52,1 % in der „Jemals“-Gruppe. Der Anteil der Raucher in Österreich war 2014 also deutlich höher, als der Anteil der „Jemals“-Raucher in der VHM&PP-Kohorte. In der untersuchten Population lag deren Anteil bei 30,0 %, bei den an ALS verstorbenen Teilnehmern lag er bei 32,8 %, was ebenfalls deutlich unter dem Niveau der Gesundheitsbefragung 2014 liegt. Besonders verwunderlich ist, dass die Frage der Gesundheitsbefragung 2014 lautete "Rauchen Sie?" und "Haben Sie jemals täglich geraucht?" und dementsprechend ehemalige Gelegenheitsraucher nicht erfasst wurden [78].

Mögliche Gründe sind das bessere Gesundheitsbewusstsein bei Teilnehmern von

freiwilligen Präventionsprogrammen wie der GU [15], eine evtl. größere Anzahl von Rauchern in jüngeren Jahrgängen, da alle Mitglieder der VHM&PP-Kohorte vor 1986 geboren sind und eventuelle Verzerrungen der Daten der VHM&PP-Kohorte durch falsches Self-reporting, bzw. der Daten der „Gesundheitsbefragung 2014“, da diese aus Hochrechnungen entstanden sind.

Laut der Gesundheitsbefragung 2006/2007 der Statistik Austria lag der Anteil der Raucher in 2006/2007 in Gesamtösterreich bei 27,5 % bei den Männern und 19,4 % bei den Frauen. Auch in der VHM&PP-Kohorte war der Raucheranteil unter den Männern viel höher, als unter den Frauen. Während der Anteil der Raucher bei den Männern seit 1973 kontinuierlich abgenommen hat, damals lag er bei 38,7 %, hat sich die Raucherquote bei den Frauen im selben Zeitraum mehr als verdoppelt. Sie lag 1972 noch bei 9,8 % [41]. Wie in Kapitel 4.3 beschrieben sahen Logroscino et al. (2008) und Armon et al. (2003) hier einen möglichen Grund für den zunehmenden Anstieg des Geschlechterverhältnisses bei den ALS-Fällen [3,50]. Gallo et al. (2009) konnten Rauchen nur für Frauen, nicht jedoch für Männer, als Risikofaktor nachweisen [27]. Kiernan et al. (2011) gaben außerdem zu bedenken, dass das Rauchen auch einen dosisabhängigen Effekt auf die Entstehung der ALS haben könnte [38]. Nelson et al. (2000) fanden variabel ausgeprägte Erhöhungen des ALS-Risikos abhängig von Rauchstatus, Rauchdauer und Anzahl an Pack years [60]. Dementsprechend müsste man in zukünftigen Studien differenzierte Daten über das Rauchverhalten der Probanden sammeln. Jedoch lässt sich ein ähnlicher Zusammenhang auch in der VHM&PP-Kohorte vermuten, da die erhöhte ALS-Mortalität bei Rauchern insbesondere jenseits des 60. Lebensjahres zu beobachten war. Unter der Annahme, dass die meisten Menschen bereits in jüngeren Jahren mit dem Rauchen beginnen, lässt sich vermuten, dass hier der dosisabhängige Effekt des Rauchens auf das ALS-Risiko zu Tage tritt. Der frühere Todeszeitpunkt von rauchenden ALS-Fällen lässt sich eventuell dadurch erklären, dass ca. 70 % aller ALS-Patienten aufgrund von Lungenproblematik sterben und Rauchen die Lunge zusätzlich schädigt [96].

#### 4.10 Beschäftigungsverhältnis

Um ein mögliches Confounding durch das Beschäftigungsverhältnis zu vermeiden, wurden die statistischen Berechnungen für das Beschäftigungsverhältnis adjustiert. Mehrere Autoren stellten bereits Verbindungen zwischen der Berufswahl und dem Risiko an ALS zu



erkranken her. Dabei zeigten insbesondere Profisportler und Soldaten ein erhöhtes ALS-Risiko [31,46,75]. Da die Dokumentation des Beschäftigungsverhältnisses der VHM&PP-Kohorte über den Versicherungsstatus erfolgte, gibt es hier keine detaillierten Informationen, weshalb sich diese These in der VHM&PP-Kohorte nicht überprüfen lässt. Für die VHM&PP-Kohorte fällt insbesondere ein deutlich erhöhter Anteil an berenteten Probanden unter den ALS-Fällen auf. Dieser lässt sich aber relativ leicht durch den höheren Altersdurchschnitt der ALS-Fälle erklären.

Eine Schwäche der VHM&PP-Kohorte ist, dass eine Veränderung im Beschäftigungsverhältnis nicht dokumentiert wird. Wer also z.B. bei seiner ersten Aufnahme in die VHM&PP-Kohorte in die Kategorie arbeitslos fällt, bleibt dort bis zu seinem Ableben. Da das Beschäftigungsverhältnis und die Art des Berufes jedoch mit dem sozioökonomischen Status eines Menschen korrelieren, welche wiederum Lebensstilfaktoren wie Ernährung und Risikoverhalten beeinflussen, wäre es für zukünftige Studien interessant, detaillierte Daten über Anstellung und Berufsart zu erfassen.

#### 4.11 Harnsäure

Zwischen 1985 und 2005 war der Harnsäurespiegel nur bei Männern und bei Frauen über 50 Jahren bestimmt worden [82]. So liegen uns für nur 122.100 Probanden der Studienpopulation Harnsäuremessungen vor, weshalb die Harnsäure nicht zur Erstellung der Studienpopulation verwendet wurde. Dies entspricht einem Anteil von 68,9 %. Bei den ALS-Patienten liegt der Anteil mit 55 Fällen bei 90,2 %. Die 122.045 Teilnehmer aus der Kontrollgruppe zeigen einen durchschnittlichen Harnsäurespiegel von 5,31 mg/dl (SD = 1,40 mg/dl), im Vergleich zu 5,06 mg/dl (SD = 1,52 mg/dl) bei den 55 ALS-Patienten. Mit einem statistisch nicht signifikanten Hazard Ratio von 0,90 (95%-KI 0,72, 1,12) verstarben Teilnehmer mit niedrigerem Harnsäurespiegel etwas seltener an ALS. Da der Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegel und ALS-Risiko noch kaum untersucht wurde, sollte man diese Beziehung in zukünftigen Untersuchungen weiter beobachten.

#### 4.12 Methoden

Wie Rooney et al. (2017) beschrieben, sind bevölkerungsbasierte Register für seltene Erkrankungen wie die ALS sehr geeignet, da sie detaillierte Analysen der Krankheitsausprägungen und der Risiken vereinfachen. Sie ermöglichen außerdem eine bessere Planung im Gesundheitssystem und die Überwachung der Krankheitslast in der Bevölkerung [70]. Des Weiteren ermöglichen sie durch die Dokumentation von Daten gesunder Probanden die Überwachung von Exposition und Symptomen vor Ausbruch der Erkrankung. Dies ist v.a. für neurodegenerative Erkrankungen sinnvoll, da diese oft multifaktoriell bedingt sind [70].

Metabolischen Faktoren werden für Berechnungen meist als voneinander unabhängige Parameter angesehen. Physiologisch sind diese Parameter aber nicht unabhängig voneinander, insbesondere werden zum Beispiel im Rahmen des Metabolischen Syndroms die vielfältigen Zusammenhänge zwischen Blutdruck, Blutzucker, Triglyceridspiegel, Cholesterinwert etc. deutlich. Dies haben wir in kombinierten Cox-Regressions-Modellen berücksichtigt.

Häufig werden in Studien, die die Prognose oder das Überleben von Patienten betrachten, Kaplan-Meier Kurven eingesetzt, um diese graphisch darzustellen. Aufgrund der geringen Fallzahlen in einer großen Vergleichspopulation wäre eine Illustration über Kaplan-Meier-Kurven für diese Studie jedoch nicht möglich, bzw. nicht sinnvoll. Deshalb erfolgte die graphische Darstellung der Prognose in dieser Arbeit durch negativ logarithmierte Überlebenskurven.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Identifikation möglicher Risikofaktoren und früher Merkmale der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Anhand von Daten von 177141 Teilnehmern der Gesundenuntersuchung (GU) in Vorarlberg, Österreich, die in der Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme (VHM&PP-) Kohorte gesammelt wurden, wurden Zusammenhänge von metabolischen Markern und dem Risiko an ALS zu versterben untersucht. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 1985 und 2005, die Nachbeobachtung und Erfassung der Todesfälle bis einschließlich 31.12.2014. Es wurden Daten zu Blutzucker, Harnsäure, Triglyceriden, Cholesterin, Gammaglutamyltransferase, Blutdruck, Größe, Gewicht, Rauchstatus und Familienstand der Teilnehmer erfasst.

Im Rahmen der statistischen Berechnungen wurde der Einfluss der verschiedenen Variablen für stetige und kategoriale Veränderungen, sowohl einzeln, als auch anhand von Cox-Hazard-Modellen in Kombination, untersucht. Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens erstellt.

Da in früheren Untersuchungen unter anderem hohes Lebensalter und Rauchen als Risikofaktoren erkannt wurden und die ALS-Inzidenz in den letzten Jahren zunimmt, nahmen wir an, dass andere Alters- und Wohlstandserkrankungen wie die Arterielle Hypertonie, das Metabolische Syndrom und die Erhöhung verschiedener metabolischer Marker im Blut das ALS-Risiko ebenfalls erhöhen.

Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 19,4 Jahren verstarben 61 Teilnehmer an ALS, davon waren 50,8 % (31 Teilnehmer) weiblich. Aufgrund der kleinen Fallzahl ließ sich kaum ein signifikanter Einfluss der untersuchten Parameter auf das ALS-Risiko feststellen. ALS-Patienten in der VHM&PP-Kohorte verstarben im Median im Alter von 69,5 Jahren. In der VHM&PP-Kohorte zeigte sich das aus der Literatur bekannte erhöhte ALS-Risiko für männliche Studienteilnehmer. Für einige Parameter ergaben sich paradoxerweise gegenteilige Einflüsse auf Alter zum Todeszeitpunkt und ALS-Risiko. So zeigten an ALS verstorbene durchschnittlich höhere Cholesterin-, Triglycerid- und Gammaglutamyltransferasewerte, der Tod durch ALS trat jedoch sowohl bei Probanden mit Hypercholesterinämie, als auch mit Hypertriglyceridämie und erhöhter Gammaglutamyltransferase erst in höherem Lebensalter auf, als bei ALS-Patienten, die für diese Parameter in der GU Normwerte zeigten. Der in der Literatur häufig beschriebene prognostisch günstige Einfluss von Übergewicht auf die ALS-Mortalität,

ergab sich in der VHM&PP-Kohorte nur bedingt, denn übergewichtige Teilnehmer hatten ein höheres ALS-Risiko, als ihre normalgewichtigen Kollegen. Bei der Lebensdauer hatten die leicht Übergewichtigen jedoch einen Vorteil gegenüber normalgewichtigen Probanden.

Ein hoher Blutzuckerspiegel war bei Teilnehmern der GU seltener mit einem Tod durch ALS assoziiert. In den multivariaten Analysen fand sich ein statistisch signifikanter, inverser Zusammenhang zwischen zunehmenden Blutzuckerkonzentrationen und ALS-Mortalität.

An ALS verstorbene Teilnehmer der VHM&PP-Kohorte hatten im Mittel höhere Blutdruckwerte als die Vergleichspopulation, Hypertoniker und Teilnehmer mit Hypercholesterinämie hatten ein diskret erhöhtes Risiko an ALS zu verstreben, für Diabetiker und Teilnehmer mit Hypertriglyceridämie war das ALS-Risiko vermindert, diese Assoziationen waren statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützten die aus der Literatur bekannte Erhöhung des ALS-Risikos durch Rauchen, es zeigte sich sowohl ein erhöhtes absolutes ALS-Risiko, als auch ein jüngeres Versterben rauchender ALS-Patienten.

Eine generell verringerte ALS-Mortalität bei Menschen mit erhöhten metabolischen Parametern oder Metabolischem Syndrom ließ sich in der VHM&PP-Kohorte nicht nachweisen. Die zu Beginn der Studie aufgestellten Hypothesen ließen sich anhand der VHM&PP-Kohorte also nicht oder nur teilweise bestätigen.

Die größten Stärken der VHM&PP-Kohorte waren die große Teilnehmerzahl, hohe Vollständigkeit der Datensätze und die außerordentlich lange Nachbeobachtungsdauer, die im Mittel fast zwei Dekaden betrug. Die geringe Zahl an Ereignissen war die größte Schwäche der Studie.

Angesichts der Tatsache, dass die Ursache der Amyotrophen Lateralsklerose weiterhin unbekannt ist und effektive Behandlungsmöglichkeiten für die ALS fehlen, bleibt aktuell die Prävention die einzige Möglichkeit die ALS-Mortalität zu verringern, weshalb die Erforschung von Risikofaktoren und Auslösern weiterhin einen hohen Stellenwert in der ALS-Forschung einnehmen sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ahmed R M, Irish M, Piguet O, Halliday G M, Ittner L M, Farooqi S, Hodges J R, Kiernan M C: Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism. *The Lancet Neurology*, 15: 332-342 (2016)
2. Al-Chalabi A, Hardiman O: The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, 9: 617-628 (2013)
3. Armon C: An Evidence-Based Medicine Approach to the Evaluation of the Role of Exogenous Risk Factors in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroepidemiology*, 22: 217-228 (2003)
4. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy S M: Harmonizing the Definition of the Metabolic Syndrome: Comparison of the Criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *The American Journal of Cardiology*, 99: 541-548 (2007)
5. Aubert C E, Rodondi N: 2018 new recommendations for dyslipidemia: a critical review of evidence. *Revue Medicale Suisse*, 14: 456-460 (2018)
6. Baldaszti E: Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2014. In: Austria S (Hrsg) Verlag Österreich GmbH, Wien, S. 61-72 (2015)
7. Bouteloup C, Desport J C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P: Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *Journal of neurology*, 256: 1236-1242 (2009)
8. Braak H, Brettschneider J, Ludolph A C, Lee V M, Trojanowski J Q, Del Tredici K: Amyotrophic lateral sclerosis: a model of corticofugal axonal spread. *Nature reviews.Neurology*, 9: 708-714 (2013)
9. Brooks B R: El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis workshop contributors. *Journal of the Neurological Sciences*, 124 Suppl: 96-107 (1994)
10. Brooks B R, Miller R G, Swash M, Munsat T L: El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 1: 293-299 (2000)
11. Chiò A, Calvo A, Ilardi A, Cavallo E, Moglia C, Mutani R, Palmò A, Galletti R, Marinou K, Papetti L, Mora G: Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology*, 73: 1681-1685 (2009)

12. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor B G: Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, 10: 310-323 (2009)
13. Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, Cushman W C, Green L A, Izzo J L, Jones D W, Materson B J, Oparil S, Wright J T, Roccella E J: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 42: 1206-1252 (2003)
14. Council E S, Redon J, Narkiewicz K, Nilsson P M, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Coca A, Olsen M H, Schmieder R E: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 34: 2159-2219 (2013)
15. Dam R M v, Li T, Spiegelman D, Franco O H, Hu F B: Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. BMJ, 337: a1440 (2008)
16. Dedic S I K, Stevic Z, Dedic V, Stojanovic V R, Milicev M, Lavrnic D: Is hyperlipidemia correlated with longer survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis? Neurological research, 34: 576-580 (2012)
17. del Aguila M A, Longstreth W T, McGuire V, Koepsell T D, van Belle G: Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. Neurology, 60: 813-819 (2003)
18. Desport J C, Preux P M, Truong T C, Vallat J M, Sautereau D, Couratier P: Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology, 53: 1059-1063 (1999)
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. DIMDI - ICD-10-WHO Version 2016: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamt12016/block-g10-g14.htm> (21.03.2016)
20. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-9 VAS: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/historie/icd-vorgaenger/icd-9/icd-9-vas/> (21.03.2016)
21. Dormann D, Rodde R, Edbauer D, Bentmann E, Fischer I, Hruscha A, Than M E, Mackenzie I R A, Capell A, Schmid B, Neumann M, Haass C: ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. The EMBO journal, 29: 2841-2857 (2010)
22. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld A D, Ludolph A C: Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology, 258: 613-617 (2011)
23. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar J L, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Seilhean D, Hauw J J, Lacomblez L, Loeffler J P, Meininger V: Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 70: 1004-1009 (2008)

24. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, O'Brien C, Phukan J, Lynch C, Pender N, Hardiman O: Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, 80: 1590-1597 (2013)
25. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millicamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani M, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler M S, Putz S, Boeckers T M, Meyer T, Winkler A S, Winkelmann J, de Carvalho M, Thal D R, Otto M, Brännström T, Volk A E, Kursula P, Danzer K M, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph A C, Strom T M, Andersen P M, Weishaupt J H: Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature Neuroscience*, 18: 631-636 (2015)
26. Funalot B, Desport J, Sturtz F, Camu W, Couratier P: High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10: 113-117 (2009)
27. Gallo V, Bueno-De-Mesquita H B, Vermeulen R, Andersen P M, Kyrozis A, Linseisen J, Kaaks R, Allen N E, Roddam A W, Boshuizen H C, Peeters P H, Palli D, Mattiello A, Sieri S, Tumino R, Jiménez-Martín J, Tormo Díaz M J, Rodríguez Suarez L, Trichopoulou A, Agudo A, Arriola L, Barricante-Gurrea A, Bingham S, Khaw K, Manjer J, Lindkvist B, Overvad K, W. Bach F, Tjønneland A, Olsen A, Bergmann M M, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Lund E, Hallmans G, Middleton L, Vineis P, Riboli E: Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of the EPIC cohort. *Annals of Neurology*, 65: 378-385 (2009)
28. Gallo V, Vanacore N, Bueno-de-Mesquita H B, Vermeulen R, Brayne C, Pearce N, Wark P A, Ward H A, Ferrari P, Jenab M, Andersen P M, Wennberg P, Wareham N, Katzke V, Kaaks R, Weiderpass E, Peeters P H, Mattiello A, Pala V, Barricante A, Chirlaque M, Travier N, Travis R C, Sanchez M, Pessah-Rasmussen H, Petersson J, Tjønneland A, Tumino R, Quiros J R, Trichopoulou A, Kyrozis A, Oikonomidou D, Masala G, Sacerdote C, Arriola L, Boeing H, Vigl M, Claver-Chapelon F, Middleton L, Riboli E, Vineis P: Physical activity and risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a prospective cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 31: 255-266 (2016)
29. Gallo V, Wark P A, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R, Andersen P M, Hallmans G, Kyrozis A, Vanacore N, Vahdaninia M, Grote V, Kaaks R, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita H B, Peeters P H, Travis R C, Petersson J, Hansson O, Arriola L, Jimenez-Martin J, Tjønneland A, Halkjær J, Agnoli C, Sacerdote C, Bonet C, Trichopoulou A, Gavrila D, Overvad K, Weiderpass E, Palli D, Quirós J R, Tumino R, Khaw K, Wareham N, Barricante-Gurrea A, Fedirko V, Ferrari P, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M, Boeing H, Vigl M, Middleton L, Riboli E, Vineis P: Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology*, 80: 829-838 (2013)
30. Gorges M, Vercruyse P, Müller H, Huppertz H, Rosenbohm A, Nagel G, Weydt P, Petersén Å, Ludolph A C, Kassubek J, Dupuis L: Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1033-1041 (2017)

31. Grégoire N, Serratrice G: Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. Initial results apropos of 35 cases. *Revue Neurologique*, 147: 706-713 (1991)
32. Higo R, Tayama N, Nito T: Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx*, 31: 247-254 (2004)
33. Hollinger S K, Okosun I S, Mitchell C S: Antecedent Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis: What Is Protecting Whom? *Frontiers in Neurology*, 7: 47 (2016)
34. Hübers A, Ludolph A C, Rosenbohm A, Pinkhardt E H, Weishaupt J H, Dorst J: Amyotrophic lateral sclerosis: Multisystem degeneration. *Der Nervenarzt*, 87: 179-188 (2016)
35. Huisman M H B, Seelen M, van Doormaal P C, de Jong S W, de Vries J H M, van der Kooi A J, de Visser M, Schelhaas H J, van den Berg L H, Veldink J H: Effect of presymptomatic body mass index and consumption of fat and alcohol on amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*, 72: 1155-1162 (2015)
36. Ingre C, Roos P M, Piehl F, Kamel F, Fang F: Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Epidemiology*, 7: 181-193 (2015)
37. Jawaid A, Salamone A R, Strutt A M, Murthy S B, Wheaton M, McDowell E J, Simpson E, Appel S H, York M K, Schulz P E: ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *European Journal of Neurology*, 17: 733-739 (2010)
38. Kiernan M C, Vucic S, Cheah B C, Turner M R, Eisen A, Hardiman O, Burrell J R, Zoing M C: Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377: 942-955 (2011)
39. Kioumourtzoglou M, Rotem R S, Seals R M, Gredal O, Hansen J, Weisskopf M G: Diabetes mellitus, obesity, and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *JAMA Neurology*, 72: 905-911 (2015)
40. Klenk J, Rapp K, Ulmer H, Concin H, Nagel G: Changes of Body Mass Index in Relation to Mortality: Results of a Cohort of 42,099 Adults. *PLOS ONE*, 9: e84817 (2014)
41. Klimont J, Kytir J, Leitner B: Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007: Hauptergebnisse und methodische Dokumentation. *Statistik Austria, Wien*, S. 43 (2007)
42. Korn E L, Graubard B I, Midthune D: Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *American Journal of Epidemiology*, 145: 72-80 (1997)
43. Körner S, Dengler R, Petri S: Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 12: 124-128 (2011)
44. Kühnlein P, Gdynia H, Sperfeld A, Lindner-Pfleghar B, Ludolph A C, Prosiel M, Riecker A: Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4: 366-374 (2008)



45. Kuntz E, Kuntz H: Hepatology Textbook and Atlas. 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 102-104 (2008)
46. Kurtzke J F, Beebe G W: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 30: 453-453 (1980)
47. Lekoubou A, Matsha T E, Sobngwi E, Kengne A P: Effects of diabetes mellitus on amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Research Notes*, 7: 171 (2014)
48. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon P H, De Toffol B, Andres C, Praline J: Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *Journal of the Neurological Sciences*, 297: 36-39 (2010)
49. Lindauer E, Dupuis L, Müller H, Neumann H, Ludolph A C, Kassubek J: Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*, 8: e67783 (2013)
50. Logroscino G, Traynor B J, Hardiman O, Chiò A, Couratier P, Mitchell J D, Swingler R J, Beghi E, Eurlis F: Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79: 6-11 (2008)
51. Logroscino G, Traynor B J, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler R J, Millul A, Benn E, Beghi E: Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81: 385-390 (2010)
52. Ludolph A C, Brettschneider J, Weishaupt J H: Amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 25: 530-535 (2012)
53. Manji H, Connolly S, Dorward N, Kitchen N, Mehta A, Wills A: Oxford Handbook of Neurology. 1. Auflage, Oxford University Press, Oxford, UK, S. 224-227 (2007)
54. Marin B, Desport J C, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, Preux P M, Couratier P: Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82: 628-634 (2011)
55. Mariosa D, Beard J D, Umbach D M, Bellocco R, Keller J, Peters T L, Allen K D, Ye W, Sandler D P, Schmidt S, Fang F, Kamel F: Body Mass Index and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Study of US Military Veterans. *American Journal of Epidemiology*, 185: 362-371 (2017)
56. Mariosa D, Hammar N, Malmström H, Ingre C, Jungner I, Ye W, Fang F, Walldius G: Blood biomarkers of carbohydrate, lipid, and apolipoprotein metabolisms and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A more than 20-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort. *Annals of Neurology*, 81: 718-728 (2017)
57. Maselli R A, Wollman R L, Leung C, Distad B, Palombi S, Richman D P, Salazar-Gruesso E F, Roos R P: Neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 16: 1193-1203 (1993)

58. Nagel G, Peter R S, Rosenbohm A, Koenig W, Dupuis L, Rothenbacher D, Ludolph A C: Adipokines, C-reactive protein and Amyotrophic Lateral Sclerosis - results from a population- based ALS registry in Germany. *Scientific Reports*, 7: 4374 (2017)
59. Nalini A, Thennarasu K, Gourie-Devi M, Shenoy S, Kulshreshtha D: Clinical characteristics and survival pattern of 1,153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *Journal of the Neurological Sciences*, 272: 60-70 (2008)
60. Nelson L M, Matkin C, Longstreth W T, McGuire V: Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. *American Journal of Epidemiology*, 151: 164-173 (2000)
61. Ngo S T, Steyn F J, McCombe P A: Body mass index and dietary intervention: Implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 340: 5-12 (2014)
62. O'Reilly É J, Wang H, Weisskopf M G, Fitzgerald K C, Falcone G, McCullough M L, Thun M, Park Y, Kolonel L N, Ascherio A: Premorbid Body Mass Index and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 14: 205-211 (2013)
63. Organisation mondiale de la santé, Bureau régional de l'Europe: Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO european region member states: methodology and summary. World Health Organization, Region office for Europe, Copenhagen, Denmark, S. 7-8 (2013)
64. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz M E, Wills A: Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in Amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 44: 20-24 (2011)
65. Pasternak R C: 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines on the Detection Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (ATP III). *ACC Current Journal Review*, 11: 37-45 (2002)
66. Peter R S, Rosenbohm A, Dupuis L, Brehme T, Kassubek J, Rothenbacher D, Nagel G, Ludolph A C: Life course body mass index and risk and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: results from the ALS registry Swabia. *European Journal of Epidemiology*, 32: 901-908 (2017)
67. Pisa F E, Verriello L, Deroma L, Drigo D, Bergonzi P, Gigli G L, Barbone F: The accuracy of discharge diagnosis coding for Amyotrophic Lateral Sclerosis in a large teaching hospital. *European Journal of Epidemiology*, 24: 635 (2009)
68. Preyer O, Johansen D, Holly J, Stocks T, Pompella A, Nagel G, Concin H, Ulmer H, Concin N:  $\gamma$ -Glutamyltransferase and Breast Cancer Risk Beyond Alcohol Consumption and Other Life Style Factors - A Pooled Cohort Analysis. *PLoS ONE*, 11: e0149122 (2016)

69. Ringholz G M, Appel S H, Bradshaw M, Cooke N A, Mosnik D M, Schulz P E: Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65: 586-590 (2005)
70. Rooney J P K, Brayne C, Tobin K, Logroscino G, Glymour M M, Hardiman O: Benefits, pitfalls, and future design of population-based registers in neurodegenerative disease. *Neurology*, 88: 2321-2329 (2017)
71. Rosenbohm A, Liu M, Nagel G, Peter R S, Cui B, Li X, Kassubek J, Rothenbacher D, Lulé D, Cui L, Ludolph A C, Group, For the ALS Registry Swabia Study: Phenotypic differences of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in China and Germany. *Journal of Neurology*, 265: 774-782 (2018)
72. Rosenbohm A, Peter R S, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph A C, Nagel G, ALS Registry Study Group: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *Journal of Neurology*, 264: 749-757 (2017)
73. Rowland L P, Shneider N A: Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 344: 1688-1700 (2001)
74. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, Roma R, Greco A, Mancini P, De Vincentiis M, Silani V, Inghilleri M: Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128: 397-401 (2013)
75. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland L P: Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology*, 59: 773-775 (2002)
76. Seelen M, Doormaal P T C v, Visser A E, Huisman M H B, Roozkrans M H J, Jong S W d, Kooi A J v d, Visser M d, Voermans N C, Veldink J H, Berg L H v d: Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 261: 1949-1956 (2014)
77. Statistik Austria. Demographie - Bevölkerung im Jahresdurchschnitt nach Alter und Geschlecht:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/soziales/gender-statistik/demographie/043902.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/soziales/gender-statistik/demographie/043902.html) (07.12.2016)
78. Statistik Austria. Rauchen - Aktueller Rauchstatus 2014:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html) (15.12.2016)
79. Statistik Austria. Gestorbene insgesamt ab 1970 nach Todesursachen - Vorarlberg:  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen\\_im\\_ueberblick/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html) (07.12.2016)
80. Stocks T, Borena W, Strohmaier S, Bjørge T, Manjer J, Engeland A, Johansen D, Selmer R, Hallmans G, Rapp K, Concin H, Jonsson H, Ulmer H, Stattin P: Cohort Profile: The Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *International Journal of Epidemiology*, 39: 660-667 (2010)

81. Strand E A, Miller R M, Yorkston K M, Hillel A D: Management of oral-pharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*, 11: 129-139 (1996)
82. Strasak A M, Kelleher C C, Brant L J, Rapp K, Ruttman E, Concin H, Diem G, Pfeiffer K P, Ulmer H: Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study. *International Journal of Cardiology*, 125: 232-239 (2008)
83. Suchanek P, Kralova Lesna I, Mengerova O, Mrazkova J, Lanska V, Stavek P: Which index best correlates with body fat mass: BAI BMI waist or WHR? *Neuro Endocrinology Letters*, 33 Suppl 2: 78-82 (2012)
84. Sun Y, Lu C, Chen R, Hou W, Li C: Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of Epidemiology*, 25: 445-451 (2015)
85. Sutedja N A, Schouw Y T v d, Fischer K, Sizoo E M, Huisman M H B, Veldink J H, Berg L H V d: Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82: 638-642 (2011)
86. Talbot K: Motor neuron disease: The bare essentials. *Practical Neurology*, 9: 303-309 (2009)
87. The International Alliance of ALS/MND Associations. What is ALS/MND? <https://www.alsmndalliance.org/what-is-alsmnd/> (17.10.2017)
88. Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, Rothenbacher D, Nagel G: Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany - Completeness of the ALS Registry Swabia. *PLoS ONE*, 9: e93932 (2014)
89. Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concin H: Why Eve Is Not Adam: Prospective Follow-Up in 149,650 Women and Men of Cholesterol and Other Risk Factors Related to Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Journal of Women's Health*, 13: 41-53 (2004)
90. Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concin H: Long-term tracking of cardiovascular risk factors among men and women in a large population-based health system. *European Heart Journal*, 24: 1004-1013 (2003)
91. Veldink J H, Kalmijn S, Groeneveld G, Wunderink W, Koster A, de Vries J H M, van der Luyt J, Wokke J H J, Van den Berg L H: Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78: 367-371 (2007)
92. Weishaupt J H, Hyman T, Dikic I: Common Molecular Pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Trends in Molecular Medicine*, 22: 769-783 (2016)

93. Wirth A, Preiffer A, Steinmetz A, Albus C, Bjarnason-Wehrens B, Cordes C, Franz I -, Hoberg E, Karoff M, Klein G, Willemsen D, Witt T, Völler H: Das metabolische Syndrom Empfehlungen für die kardiologische Rehabilitation Teil 1. Herzmedizin 23, 140-144 (2006)
94. Wirth K, Peter R S, Saely C H, Concin H, Nagel G: Long-Term Weight Change: Association with Impaired Glucose Metabolism in Young Austrian Adults. PLoS ONE, 10: e0127186 (2015)
95. Wirtschaftskammer Österreich. Lebenserwartung: <http://wko.at/statistik/eu/europa-lebenserwartung.pdf> (15.12.2016)
96. Wolf J, Safer A, Wöhrle J C, Palm F, Nix W A, Maschke M, Grau A J: Todesursachen bei amyotropher Lateralsklerose: Ergebnisse aus dem ALS-Register Rheinland-Pfalz. Der Nervenarzt, 88: 911-918 (2017)
97. World Health Organization. Body mass index - BMI: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (09.23.2018)
98. World Health Organization. Hypertonie: <http://www.euro.who.int/de/about-us/whd/past-themes-of-world-health-day/world-health-day-2013-focus-on-high-blood-pressure/about-hypertension> (11.10.2016)
99. World Health Organization, International Diabetes Federation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. S. 9-24 (2006)
100. Wuolikainen A, Acimovic J, Lövgren-Sandblom A, Parini P, Andersen P M, Björkhem I: Cholesterol, oxysterol, triglyceride, and coenzyme Q homeostasis in ALS. Evidence against the hypothesis that elevated 27-hydroxycholesterol is a pathogenic factor. PloS One, 9: e113619 (2014)

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Vorarlberg in Österreich .....	8
Abbildung 2: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Geschlecht (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	19
Abbildung 3: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypertriglyceridämie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	21
Abbildung 4: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypercholesterinämie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	22
Abbildung 5: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach GGT-Kategorie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	23
Abbildung 6: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach BMI-Kategorien (BMI in kg/m <sup>2</sup> ) (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	25
Abbildung 7: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Hypertonie (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	27
Abbildung 8: kumulatives Risiko in der VHM&PP-Kohorte an ALS zu versterben nach Rauchstatus (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	29
Tabelle 1: Charakterisierung der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014). 15	
Tabelle 2: Charakterisierung der VHM&PP-Kohorte (N = 177141) nach Todesursache ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	17
Tabelle 3: Sterbealter in Jahren in der VHM&PP-Kohorte je BMI-Kategorie nach ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	26
Tabelle 4: Rauchstatus in der VHM&PP-Kohorte nach ALS und Geschlecht (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	28
Tabelle 5: Beschäftigungsverhältnis in der VHM&PP-Kohorte nach ALS (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	30
Tabelle 6: Assoziation zwischen kontinuierlichen metabolischen Parametern und der ALS-Mortalität in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	31
Tabelle 7: Assoziation zwischen kategorialen metabolischen Parametern und der ALS-Mortalität in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014) .....	32
Tabelle 8: Spearman Korrelationskoeffizienten für die metabolischen Faktoren und das Alter in der VHM&PP-Kohorte (Vorarlberg, Österreich 1985-2014).....	34

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Marie-Christine Julie Barwasser  
Geburtsdatum/-ort: 06.05.1994 in Stuttgart



### Ausbildung

2004 – 2012 Eberhard-Ludwigs-Gymnasium Stuttgart  
Abschluss: Abitur 2012

Jan. 2010 – Jul. 2010 Auslandsaufenthalt an der Alexandra Hills State High School  
in Brisbane / Australien

Okt. 2012 – Nov. 2018 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm  
1. Staatsexamen im Herbst 2014  
2. Staatsexamen im Herbst 2017  
3. Staatsexamen im Herbst 2018

Sep. 2015 – Jan. 2016 Erasmus Auslandssemester an der Karls-Universität  
Prag / Tschechische Republik

Seit Feb. 2016 Promotion am Institut für Epidemiologie und Medizinische  
Biometrie, Universität Ulm unter Prof. Dr. med. G. Nagel

Nov. 2017 – Mär. 2018 Praktisches Jahr im Fach Chirurgie am Spital Schwyz, Schwyz  
/ Schweiz

Mär. 2018 – Okt. 2018 Praktisches Jahr in den Fächern Innere Medizin und Pädiatrie  
am St. Elisabethenkrankenhaus, OSK Ravensburg

### Beruf

Seit Mai 2019 Assistenzärztin in der Abteilung Innere Medizin I,  
Marienhospital Stuttgart unter Prof. Dr. med. M. Kellerer