

Universität Ulm

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

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

Komorbiditätsmuster bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen - explorative Analyse einer Fall-Kontroll Studie

Dissertation

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

vorgelegt von

Manuela Hawkrigde

geb. in Biberach a.d. Riss,
Ulm, 2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gabriele Nagel

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Dhayana Dallmeier-Rojas Ph.D.

Tag der Promotion: 15.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ursachen und Ätiologie	2
1.4 Symptome	3
1.5 Zielsetzungen dieser Untersuchung	6
2 Material und Methodik	8
2.1 Studienablauf und Studiendesign	8
2.2 Diagnosesicherung der ALS	13
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Fall-Kontroll Studie	15
2.4 Studiengröße der Fall-Kontroll Studie	16
2.5 Befragungsinstrumente der Fall-Kontroll Studie	16
2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung	19
3 Ergebnisse	23
3.1 Klinische Charakteristika der Studienpopulation	23
3.2 Deskription	33
3.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	33
3.2.2 Metabolische Erkrankungen	36
3.2.3 Andere Komorbiditäten	37

3.2.4	Verletzungen	42
3.3	Multivariate logistische Regression	45
3.3.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	45
3.3.2	Metabolische Erkrankungen	47
3.3.3	Andere Komorbiditäten	47
3.3.4	Verletzungen	51
4	Diskussion	53
4.1	Methodische Aspekte - Stärken und Schwächen der Studie	54
4.2	Vergleich des Patientenkollektivs und der Fall-Kontroll Studie mit der Literatur	57
4.3	Komorbiditäten	60
4.3.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	60
4.3.2	Metabolische Erkrankungen	63
4.3.3	Andere Komorbiditäten	65
4.4	Verletzungen	70
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	71
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	75
	Danksagung	82
	Lebenslauf	82
	Anhang	85

Abkürzungsverzeichnis

ADI-12	„ALS-Depression-Inventory“, knapper Fragebogen, der 12 Elemente abfragt
AHI	„Apnoe-Hypopnoe-Index“, mittlere Anzahl der Apnoe-/Hypopnoe-Phasen pro Stunde Schlaf
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DCO	Death Certificate Only (das heißt es liegen nur Informationen aus dem Totenschein vor)
EMG	Elektromyographie
et al.	lat.: und andere; und Mitarbeiter/Koautoren
fALS	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FKS	Fall-Kontroll Studie
IGF-1	„Insulin-like Growth Factor-1“, Somatomedin C, ein Protein, Wachstumsfaktor
KI	Konfidenzintervall
mean	Mittelwert
N, n	absolute Häufigkeit (Anzahl)
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
^{adj}OR	adjustierte Odds Ratio
p	p-Wert, Signifikanzniveau
PLS	primäre Lateralsklerose
proc	Statistikbefehl/-prozedur
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement-Schlaf, Phase des Schlafes mit schnellen Augenbewegungen

sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose

Der Erkrankungsbegriff der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wurde erstmals 1873 von dem französischen Neurologen, Jean-Martin Charcot (1825-1893), beschrieben, weshalb die Erkrankung in Europa manchmal noch Charcot-Erkrankung genannt wird (Dengler et al., 2000), (Körner et al., 2011). Die Bedeutung der ALS wird oft unterschätzt (Ludolph et al., 2010). Es handelt sich um eine progrediente, lebensverkürzende Erkrankung, die unter den Motoneuronerkrankungen die häufigste Variante darstellt (NINDS, 2012). Motoneuronerkrankungen werden in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob das erste, das zweite, oder beide Motoneurone betroffen sind. Eine der Gruppen wird gebildet durch die Amyotrophe Lateralsklerose, bei der beide Motoneurone involviert sind. In der Literatur ist das Auftreten der ALS in 90% sporadisch und in 10% familiär gehäuft (Hardiman et al., 2011). Weltweit betrachtet beginnt die ALS in der Regel um das mittlere Lebensalter (Dengler et al., 2000), wobei insbesondere bei der familiären ALS auch frühere Erstmanifestationen verzeichnet sind.

1.2 Epidemiologie

Um die Inzidenz der ALS bestimmen zu können, benötigt man Krankheitsregister, die sich auf eine bestimmte Region beziehen. Solche Register wurden zum ersten Mal um das Jahr 1990 erstellt (Logroscino et al., 2010). Je nach Studienregion werden verschiedene Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der ALS weltweit und

innerhalb Europas gemacht: Ein systematischer Review aus dem Jahre 2013 gibt eine weltweite Inzidenz von 1.9/100 000 Einwohnern an und eine weltweite Prävalenz von 4.5/100 000. In Europa wird die Inzidenz mit 2.1/100 000 Einwohnern und die Prävalenz mit 5.4/100 000 Einwohnern (Chio et al., 2013) angegeben. Die Inzidenz, bezogen auf den europäischen Raum, ist konsistent mit einer weiteren Arbeit, die von einer Inzidenz von 2.16/100 000 Einwohnern ausgeht (Logroscino et al., 2010). Durch die Daten des ALS Registers Schwaben ergab sich eine Inzidenz von 2.4 pro 100 000 Einwohnern des Einzugsgebiets Schwaben (Uenal et al., 2014). Dies basiert auf Zahlen aus den Jahren 2012 und 2013. Da mit dem ALS Register Schwaben nur Neuerkrankungen aufgenommen werden, ist die Prävalenz nicht direkt aus den Daten zu bestimmen. Man kann sie aber durch eine Formel (von Kries, 2013) abschätzen, wobei sich rechnerisch eine Prävalenz von 4.8 pro 100 000 Einwohnern ergibt. Von der Erkrankung ALS sind weltweit alle sozioökonomischen und ethnischen Gruppen betroffen. Zu erwähnen ist an dieser Stelle ein sogenanntes „Nord-Süd Gefälle“ (Chio et al., 2013). Dieser Studie zufolge ist das Risiko, an ALS zu erkranken, in den skandinavischen Ländern am höchsten.

1.3 Ursachen und Ätiologie

Die Ursachen der ALS sind weitestgehend unbekannt (Chio et al., 2009) und es existieren lediglich Vermutungen zur Ätiologie. Weit verbreitete Hypothesen gehen davon aus, dass der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat, oxidativer Stress sowie eine Funktionsstörung der Mitochondrien an der Entstehung der ALS beteiligt sind (Sun et al., 2015). Auch wird das multifaktoriell bedingte Zusammenspiel zwischen Mensch und Umwelt für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht. Darüber hinaus werden Zusammenhänge mit bestimmten Mutationen vermutet, die vor allem die familiäre Form der ALS betreffen, die aber auch bei der sporadischen ALS auftreten können. Dabei handelt es sich beispielsweise um die Mutation SOD1, welche für eine veränderte Superoxid-Dismutase 1 kodiert (Meyer, 2007). Diese Mutation sei bei etwa 25% der familiären ALS Fälle zu finden (Gallo und de Mesquita,

2009). Faktoren, welche die Entstehung der ALS begünstigen, können einzelne Ereignisse, chronische Erkrankungen und lebenslange Expositionen sein.

1.4 Symptome

Durch den progressiven Untergang von Motoneuronen des zentralen Nervensystems äußern sich verschiedene Symptome, wobei der Untergang der Nervenzellen als pathoanatomisches Korrelat der ALS zu betrachten ist. Die ALS manifestiert sich auf unterschiedliche Weise in verschiedenen Körperarealen. Dies hängt davon ab, welche Motoneurone zuerst betroffen sind. In 40-50% der Fälle ist ein Beginn an der oberen Extremität zu verzeichnen. In 20-30% an der unteren Extremität und in ca. 25% der Fälle beginnen die Symptome bulbär (Universitätsklinikum-Ulm, 2007). In Tabelle 1 werden die vier gängigen Areale dargestellt und die dazugehörige Erstsymptomatik genannt (Brown und Robberecht, 2001). Zur Veranschaulichung dient Abbildung 1.

Tabelle 1: Areale der ALS und Erstsymptomatik: (Erbguth et al., 2016), (Armon et al., 2015). *Es werden einige wichtige Symptome genannt. ** Funktionsstörung der betroffenen Muskulatur, Atrophie, Faszikulationen, Krämpfe, Spasmen und Hyperreflexie können in jedem der vier Bereiche vorkommen. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose.

Krankheitsbeginn	Betroffene Region	Symptomatik*
Bulbär (ca. 25%)	Gesicht, Gaumen, Zunge, Schlund	Dysarthrie, Dysphagie, Kaustörung, Hypersalivation, Zungenrandatrophie, Faszikulationen der Zunge, Prognose im Vergleich zu den anderen Arealen des Krankheitsbeginns oft schlechter, weil Sekundärerkrankungen wie Aspiration auftreten und die Patienten aufgrund der Dysphagie an Gewicht verlieren.
Zervikal (ca. 40-50%)	Haltemuskulatur von Kopf und Hals, Schultern, Arme, Hände, Zwerchfell	Funktionsstörung der betroffenen Muskulatur und/oder Atrophie und/oder Faszikulationen und/oder Krämpfe**, Steifigkeit der Finger, Schulterschwäche
Thorakal (ca. 15-20%)	Rumpfmuskulatur ventral und dorsal	Dyspnoe bis hin zur Orthopnoe, Hypoxie im Schlaf und daraus resultierende Symptome wie Tagesmüdigkeit und frühmorgendliche Kopfschmerzen
Lumbal (ca. 20-30%)	Lumbale Rumpfmuskulatur ventral und dorsal, Beine, Füße	Gangunsicherheit, Muskelkrämpfe der Wadenmuskulatur, Stolpern, Fußheberschwäche



Abbildung 1: Areale der ALS: In der Abbildung werden die vier gängigen Areale der Erstmanifestation der ALS dargestellt: 1) bulbär, 2) zervikal, 3) thorakal, 4) lumbal. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose. Quelle: Eigene Darstellung

Es kommt zu einer fortschreitenden Muskelatrophie, die zu einer Verschlechterung der Atem- und Atemhilfsmuskulatur und letztendlich zu einer tödlichen respiratorischen Insuffizienz führt. Nicht betroffen ist üblicherweise die glatte Muskulatur wodurch die Patienten für gewöhnlich nicht unter einer Inkontinenz leiden (Schlotter-Weigel und Reilich, 2013).

Zur Feststellung der ALS wird nach dem Prinzip der Ausschlussdiagnose gehandelt (Körner et al., 2011). Es muss jedoch beachtet werden, dass kognitive Defizite eine ALS nicht ausschließen (Ludolph, 2014). Mit Hilfe der revidierten El Escorial Kriterien (Brooks et al., 2000) erfolgt eine standardisierte Diagnosestellung, wobei in vier verschiedene Stufen der Wahrscheinlichkeit einer ALS-Diagnose unterteilt wird. Eine wichtige diagnostische Maßnahme ist die Elektromyographie, bei der ei-

ne gesteigerte Spontanaktivität der Muskulatur auf eine Denervierung und Nervenschädigung hinweist.

Das mediane Überleben der Patienten nach Erkrankungsbeginn betrug je nach Literatur zwei bis vier Jahre (Forsgren et al., 1983) oder drei bis fünf Jahre (Azzouz et al., 2004). Es gibt aber auch durchaus längere Überlebenszeiten, da der Verlauf interindividuell variiert. Oft versterben die Patienten an einer respiratorischen Insuffizienz. Die mit zunehmender Ateminsuffizienz ausgelöste CO₂-Narkose führt zu einem schmerzlosen Tod während des Schlafens (Arnulf et al., 2000). Nach aktuellem Stand der Wissenschaft ist keine Heilung möglich und die ALS wird pharmakologisch und symptomatisch therapiert (Ludolph, 2013). Als medikamentöse Therapie steht der Wirkstoff Riluzol zur Verfügung, ein Glutamat-Antagonist, der 1996 in Deutschland zugelassen wurde. Unter Therapie zeigten sich Verbesserungen der Muskelkraft und eine Verlangsamung der Progression (Simmons, 2005).

Im Hinblick auf mögliche Komorbiditätsmuster der Amyotrophen Lateralsklerose gibt es aktuell nur wenige Studien, die umfassend mögliche Komorbiditäten untersuchen. Um Hinweise auf mögliche Zusammenhänge aufzudecken ist aber eine umfassende Untersuchung obligat. Somit ist der explorative Ansatz der vorliegenden Arbeit von besonderer Bedeutung.

1.5 Zielsetzungen dieser Untersuchung

Ziel der vorliegenden explorativen Analyse der Daten einer Fall-Kontroll Studie ist es, mögliche Komorbiditätsmuster der Amyotrophen Lateralsklerose aufzudecken und deskriptiv darzustellen. Aus den resultierenden Komorbiditätsmustern dieser umfangreichen Untersuchung lassen sich nachfolgend Hypothesen bezüglich der Ätiologie der ALS und möglicher Risikofaktoren ableiten. Diese Hypothesen sollten in nachfolgenden Arbeiten gezielt untersucht werden.

Einige der untersuchten Komorbiditäten sind in der Literatur noch nicht beschrieben, zu einigen bestehen lediglich Fallbeispiele, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Studie von Relevanz für die ALS Forschung sind, insbesondere im deut-

schen und europäischen Raum. Eine bessere Sachkenntnis der Erkrankung ist der erste Schritt zu einer besseren Therapie.

Da in der Literatur die Inzidenz und Prävalenz nur für bestimmte Gebiete beschrieben wurde, ist es auch von großem Interesse, welcher Anteil der Population Schwabens an der Amyotrophen Lateralsklerose erkranken könnte und welche Komorbiditäten eine Rolle spielen und mit der ALS assoziiert sind. Denn wenn der Einfluss auf persönliche, soziale und ökonomische Krankheitslasten bekannt ist, ist es möglich einzuschätzen, in welchem Ausmaß in die Erforschung der ALS investiert werden kann und sollte. Zusätzlich ist anzunehmen, dass die vorliegende Fall-Kontroll Studie zu einer verbesserten Diagnosefindung bei ALS Patienten beiträgt, da das Bewusstsein dieser schwerwiegenden Erkrankung durch entsprechende Publikationen steigt und Personen mit passender Symptomatik früher in spezialisierte Zentren überwiesen werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Studienablauf und Studiendesign

Das Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) Register Schwaben wurde im Oktober 2010 gegründet und wird von der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm (Institutsdirektor: Prof. Dr. Dietrich Rothenbacher) und in Kooperation mit neurologischen Kliniken und niedergelassenen Neurologen des Zielgebiets Schwaben (s. Anhang) durchgeführt. Das Register ist für eine Laufzeit von insgesamt 15 Jahren angedacht (Nagel et al., 2013). Das Zielgebiet „Schwaben“ schließt die Region zwischen Augsburg, Bodensee, Schwarzwald und Odenwald ein (Abbildung 2) und umfasst eine Fläche von etwa 38 815 Quadratkilometern, auf welcher ca. 8.4 Mio. Einwohner leben (Uenal et al., 2014). Als topographische Grenze kann der Schwarzwald im Westen und der Bodensee im Süden angesehen werden.

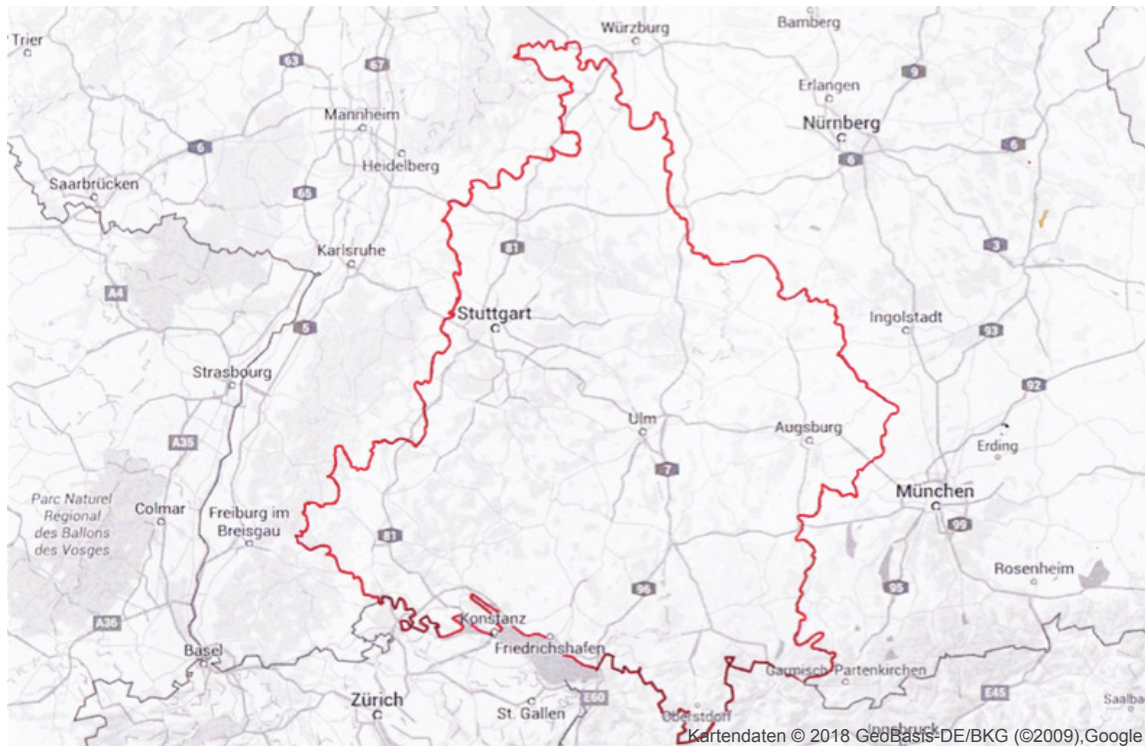


Abbildung 2: Darstellung der Studienregion der Fall-Kontroll Studie Schwaben (rote Umrandung). Quelle: Kartendaten von Google Maps, rote Umrandung wurde eigenständig eingezeichnet. <https://www.google.de/maps/@48.5182745,9.6283194,7.73z>, aufgerufen am 03.02.2016

Bei dem Register handelt es sich um das erste bevölkerungsbezogene ALS-Register Deutschlands und um eines der größten bevölkerungsbezogenen Register im europäischen Vergleich (Nagel et al., 2012), (Logroscino et al., 2010). Gefördert wird das Projekt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die retrospektive Datenakquisition wurde vom 01. Oktober 2008 bis zum 30. September 2010 durchgeführt, ab dem 01. Oktober 2010 wurden Daten prospektiv erhoben (Abbildung 3). Es wurde eine hohe Vollständigkeit der Rekrutierung von ALS Patienten erreicht, die ab dem Beginn der Datenakquisition des Registers diagnostiziert wurden. Dies ist wichtig, um ein möglichst breites Spektrum der Klinik von ALS Patienten in Betracht ziehen zu können. Die Capture-Recapture Rate beträgt 81,1% (Uenal et al., 2014). Somit ist eine hohe Repräsentativität der Ergebnisse sowie der Inzidenz, Prävalenz und der Mortalität gegeben, was für eine hohe Güteklasse des

Registers spricht.

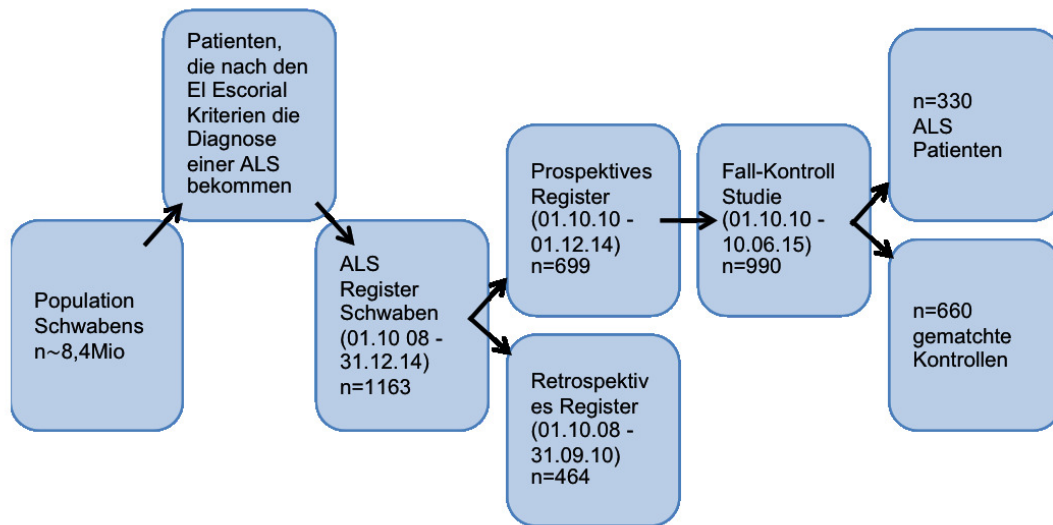


Abbildung 3: Flussdiagramm des Studiendesigns: Die Abbildung verdeutlicht schematisch den Studienaufbau der Fall-Kontroll Studie Schwaben. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; Mio Million; n absolute Häufigkeit (Anzahl). Quelle: Eigene Darstellung

ALS Patienten werden von 40 kooperierenden Kliniken und Praxen in Schwaben an das Register gemeldet, sodass von einem multizentrischen Design gesprochen wird. Dabei werden auch Kliniken und Praxen in den angrenzenden Regionen berücksichtigt und Daten mit den Zentren in diesen Regionen abgeglichen, um alle Patienten des Studiengebiets zu erfassen (Nagel et al., 2012). Vorteil dieses multizentrischen Ansatzes ist es, dass die angestrebte Studiengröße schneller erreicht werden kann und die externe Validität größer ist.

Wurde ein ALS Patient identifiziert, so wurden seine Daten nach schriftlicher Einverständniserklärung an die Vertrauensstelle des ALS Registers Schwaben weitergeleitet und in das Register aufgenommen. Bei den Patienten erfolgt eine jährliche Nachbeobachtung für die gesamte Laufzeit des Registers. Das Datenzentrum befindet sich im Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie in Ulm, während das Studienzentrum gleichzeitig die Vertrauensstelle an der Neurologischen

Uniklinik Ulm darstellt. Diese Trennung dient der Verblindung und entspricht datenschutzrechtlichen Erfordernissen.

Die Teilnahme an dem Register beginnt mit der Meldung des Patienten durch die Klinik, das Austrittsdatum wird durch den Tod des Patienten oder durch die Beendigung der Teilnahme definiert.

Darüber hinaus wurde eine Biobank im ALS Register Schwaben eingerichtet, da vermutet wird, dass das Zusammenspiel von Risikofaktoren mit einer genetisch gegebenen Prädisposition gemeinsam für eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit der ALS verantwortlich sind und man Biomarker in die Diagnostik und Therapie integrieren möchte. Nach Ludolph et al. (2012) sind Biomarker entscheidend zur Förderung und Kostenreduktion klinischer Studien. Es wird beabsichtigt die gewonnenen Daten des ALS-Registers Schwaben zu nutzen, um die Informationen der europäischen ALS-MND-Gruppe (EURALS) zu ergänzen. Dadurch sind Aussagen über das Gebiet Schwaben hinaus möglich.

Aufbauend auf den Registerdaten wird eine populationsbasierte **Fall-Kontroll Studie** durchgeführt, um mögliche Komorbiditätsmuster der ALS zu identifizieren. Zusätzlich können aufbauend auf den Ergebnissen dieser Fall-Kontroll Studie Hypothesen bezüglich Faktoren abgeleitet werden, die die Entstehung der ALS begünstigen könnten. (Nagel et al., 2012). Die Zusammenführung der Daten des Registers und der Daten der Fall-Kontroll Studie ist das beste methodische Design, um Studien zu seltenen Erkrankungen zu realisieren.

Die populationsbasierte Fall-Kontroll Studie (FKS) setzt sich aus zwei Phasen der Datenakquisition zusammen. Die Phasen ergeben sich, weil der Fragebogen im Verlauf der Studie gekürzt und verbessert wurde und die weitere Datenerhebung mit der verbesserten Version des Fragebogens erfolgte. Beide Phasen der FKS beziehen sich auf den prospektiven Teil des Registers. Die erste Version des Fragebogens wurde vom Oktober 2010 bis Dezember 2013 für die ALS Patienten eingesetzt. Von Januar 2014 bis heute werden die Daten der ALS Patienten mit der zweiten Ver-

sion des Fragebogens erhoben. Bei den Kontrollen erfolgt die Datenerhebung mit den korrespondierenden Versionen.

Von Seiten der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg bestehen keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen das Studienprotokoll (Aktenzeichen: B-F-2010-062#A1).

In dieser Arbeit werden die Daten der Fall-Kontroll Studie aus beiden Befragungsphasen ausgewertet. Unter den Ergebnissen werden die Krankheiten aufgelistet, die mit beiden Fragebögen abgefragt wurden, da sonst die Fallzahlen zu gering für valide Aussagen wären.

Erklärte sich ein Patient zur Teilnahme an der FKS bereit, bekam er einen Fragebogen zugeschickt, den er selbstständig bearbeitete. Danach wurden die Patienten von Study Nurses besucht und die fehlenden Informationen gegebenenfalls ergänzt und Unklarheiten des Fragebogens geklärt. Falls eine Information nicht ermittelt werden konnte, wurde sie als fehlender Wert in den Fragebogen eingetragen. Außerdem wurden in der FKS nach standardisierten Verfahren neuro-psychologische Tests mit den Patienten durchgeführt und relevante Informationen erfragt.

Seit dem 01. Oktober 2010 wurden jedem Patienten der FKS zwei gesunde Kontrollpersonen aus derselben Population zugeordnet, die in Bezug auf Alter (± 5 Jahre), Geschlecht und das geografische Gebiet den Angaben des Patienten entsprechen. Somit wird ein Häufigkeitsmatching von 1:2 und eine hohe Repräsentativität der Daten erzielt. Durch das Häufigkeitsmatching ist ein direkter Vergleich der Patienten mit den Kontrollen möglich, wobei sogleich auf mögliche Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Wohnregion) adjustiert wurde. Die Kontrollen wurden über das Einwohnermeldeamt per Zufallsprinzip ausfindig gemacht und gebeten, an der Studie teilzunehmen. Bis Anfang Juni 2015 wurden insgesamt 990 Patienten und Kontrollen rekrutiert, auf die sich diese Arbeit bezieht.

Für die ALS wird die Überlebenszeit in der Literatur unterschiedlich definiert. Eine mögliche Definition der Überlebenszeit ist die Zeitspanne von der Festlegung

der Diagnose bis zum Tod (Körner et al., 2013), eine weitere Definition beschreibt den Zeitraum vom Erstsymptom bis zum Tod des Patienten (Jawaid et al., 2010). In dieser Fall-Kontroll Studie werden beide Definitionen der Überlebenszeit betrachtet, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten zu ermöglichen. Bei den teilnehmenden Patienten erfolgt einmal jährlich bis zum Jahre 2025 eine Nachbeobachtung. Für die Kontrollen werden mindestens einmal im Jahr die Registerdaten mit den Melderegistern abgeglichen und relevante Informationen, wie etwa ein Versterben, dokumentiert.

2.2 Diagnosesicherung der ALS

Je nach Zeichen der Schädigung des 1. und/oder 2. Motoneurons und der Verteilung in vier Körperregionen werden Patienten in verschiedene Stadien der Wahrscheinlichkeit der Diagnose eingeteilt: Definitive, wahrscheinliche, wahrscheinlich mit Bestätigung aus dem Labor und mögliche ALS (Tabelle 2). Vorteil dieser strukturierten Herangehensweise ist die Erleichterung des nationalen und internationalen Vergleichs von Studien zur ALS und die Erleichterung der Zusammenarbeit in klinischen Studien.

Tabelle 2: Stadien der Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer ALS nach den revidierten El Escorial Kriterien. Es muss beachtet werden, dass nach der aktuellen Revision der El Escorial Kriterien (Ludolph et al., 2015) für die Diagnose der ALS folgendes vorausgesetzt wird: Fortschreitende Defizite des 1. oder 2. Motoneurons in mindestens einer Körperregion oder Defizite des 2. Motoneurons bei der klinischen Untersuchung in einer Körperregion und/oder in der EMG in zwei Körperregionen. Tabelle in Anlehnung an Brooks et al. (2000). Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; EMG Elektromyographie

Stufe	Beschreibung/Definition
1. klinisch sichere ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in drei Regionen (bulbär, zervikal, thorakal oder lumbosakral)
2. klinisch wahrscheinliche ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in zwei Regionen (bulbär, zervikal, thorakal oder lumbosakral)
3. wahrscheinliche, laborunterstützte ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer Region (bulbär, zervikal, thorakal oder lumbosakral); zusätzlich Denervierungszeichen im EMG in mindestens zwei Extremitäten
4. klinisch mögliche ALS	Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer Region (bulbär, zervikal, thorakal oder lumbosakral)

Für die Diagnose einer ALS sind Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons, EMG-Veränderungen in den Muskeln, die nicht von der Erkrankung betroffen sind, und ein Fortschreiten der Beschwerden nötig. Zudem ist eine Unterscheidung von anderen Leiden notwendig, die durch ähnliche Symptome leicht mit der ALS verwechselt werden oder fälschlicherweise als ALS diagnostiziert werden. Für die Diagnose einer ALS sprechen neurogene Veränderungen der Muskulatur, welche in der Elektromyographie (EMG) sichtbar gemacht werden, während die motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit erhalten bleibt.

In die Fall-Kontroll Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die eine der vier Stufen nach El Escorial erfüllten. Dadurch können bereits frühe Stadien der ALS in die Untersuchung mit aufgenommen werden. Des Weiteren kann somit die Qualität der erhobenen Daten gesteigert werden, da nicht nur Symptome im Spätstadium registriert werden.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Fall-Kontroll Studie

Die Patienten wurden anhand der folgenden Kriterien in die Studie aufgenommen: Diagnose der ALS, das Datum der Diagnose, der Wohnort bei Diagnose und die zehnte Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10 Code G.12.2.

Es wurden Fälle mit sporadischer Amyotropher Lateralsklerose (sALS) und familiärer Amyotropher Lateralsklerose (fALS) in das Register und in die Studie aufgenommen, die nach den revidierten El Escorial Kriterien eine definitive, wahrscheinliche, wahrscheinlich mit Bestätigung aus dem Labor und/oder mögliche ALS haben. Um eine fALS handelt es sich, wenn in der Familienanamnese des Patienten mindestens ein ALS Fall vorkommt.

Durch Schulung der Studienärzte, regelmäßige Studientreffen und einheitliche Diagnosekriterien wird die größtmögliche Standardisierung erreicht. War die Dia-

gnose der Patienten unsicher, wurden die Fälle im Langzeitverlauf beobachtet und zu einem späteren Zeitpunkt nochmals untersucht und die Befunde im Team diskutiert. Darüber hinaus gibt es noch einige Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie: Hauptkriterium ist der Wohnort in Schwaben bei Diagnose. Zusätzlich muss der Patient in der Lage sein, der Teilnahme eigenständig zuzustimmen und die deutsche Sprache in Wort und Schrift zu beherrschen.

2.4 Studiengröße der Fall-Kontroll Studie

Zunächst wurde per Powerkalkulation die Studiengröße ermittelt, die nötig ist, um statistisch aussagekräftige Erkenntnisse gewinnen zu können. Unter der Annahme, dass 2-3 Fälle pro 100 000 Personenjahre auftreten, sollten in der Population Schwabens jährlich 200-240 Menschen an ALS erkranken. Weitere Berechnungen ergaben, dass unter einer Annahme von 315 ALS Patienten und 630 gematchten Kontrollen die Studiengröße ausreicht, um mögliche Komorbiditäten mit einer Odds Ratio (OR) von ≥ 2 und einer Power von 80% ausfindig zu machen (Nagel et al., 2013). Somit ergab die Fallzahlplanung, dass innerhalb von zwei Jahren genügend Patienten rekrutiert werden können, um die Zielpopulation zu bilden. Letztendlich haben etwa 70% der Patienten in Schwaben an der Studie teilgenommen (Nagel et al., 2013).

Der Datensatz der Stichprobe wurde am 10. Juni 2015 erstellt. Er beinhaltet Informationen zu beiden Phasen der Datenakquisition der Fall-Kontroll Studie. Es wurden nur Patienten in den Datensatz aufgenommen, für die zwei gematchte Kontrollen vorhanden waren.

2.5 Befragungsinstrumente der Fall-Kontroll Studie

Die Erhebung der Daten für die FKS erfolgte anhand eines detaillierten und standardisierten, krankheitsspezifischen Fragebogens, dessen Inhalt im Folgenden dargestellt wird. Als Vorlage des Fragebogens diente der Fragebogen des European ALS

Consortium (EURALS). Dieser wurde ins Deutsche übersetzt und erweitert (Tabelle 3); Beispielsweise wurden Standardmodule zum Thema körperliche Aktivität aus dem International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, 2002) eingefügt.

Einleitend wurden soziodemographische Informationen, wie das Alter und der Familienstand erhoben. Danach folgte die Erfragung der Eigenanamnese. Dieser Teil des Fragebogens ist mitunter für die vorliegende Arbeit maßgeblich. Die Patienten wurden auch hinsichtlich sportlicher Aktivität, möglicher Traumata und Verletzungen befragt. Letzteres wird in dieser Arbeit ebenfalls deskriptiv ausgewertet. Zuletzt folgten Fragen bezüglich des Alkoholkonsums, des Rauchverhaltens, soziodemographische Angaben, Fragen zur Stressbewältigung, zur Lebensqualität und zur psychischen Verfassung. Es ist zu beachten, dass sich die erste Version des Fragebogens von der zweiten Version hinsichtlich mehrerer Fragen unterscheidet. Im Folgenden werden die Unterschiede erläutert, die für diese Arbeit relevant sind.

Zu der Datenerhebung zum Thema Bildung: In der ersten Version des Fragebogens gibt es neben den in der Tabelle angegebenen Kriterien zusätzlich „Fachhochschulabschluss“, „Universitätsabschluss“ und „Sonstiger Abschluss“ zur Auswahl. Diese drei Antwortmöglichkeiten wurden nicht in die zweite Version des Fragebogens aufgenommen, um den Fragebogen einfacher zu halten. Zu der Datenerhebung der Eigenanamnese: In der ersten Version wurden Erkrankungen erfragt, die nur auf sehr wenige Patienten und Kontrollen zutreffen und somit keine validen Aussagen zulassen. Diese Erkrankungen wurden in der zweiten Version aus diesem Grund nicht mehr erfragt. Hinzugekommen sind in der zweiten Version des Fragebogens einige psychiatrische Erkrankungen. Welche Fragen gestrichen, beibehalten oder dazu genommen wurden, wurde von dem Studienteam, bestehend aus Neurologen, Neuropsychologen und Epidemiologen, entschieden. Eine Auflistung der untersuchten Komorbiditäten ist in Tabelle 3 für beide Versionen getrennt dargestellt.

Tabelle 3: Untersuchte Variablen in Version 1 und 2 des Fragebogens. *Fragebogen 1: Oktober 2010 – Dezember 2013 Anwendung bei den ALS Patienten, November 2011–Mai 2015 Anwendung bei den Kontrollen. **Fragebogen 2: Januar 2014 – heute Anwendung bei den ALS Patienten, April 2014 – Juni 2015 Anwendung bei den Kontrollen. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; COPD chronic obstructive pulmonary disease; Halluz Halluzinationen

Erkrankungen und Symptome	Fragebogen Version 1*	Fragebogen Version 2**
Hypertonie	x	x
Angina pectoris	x	x
Myokardinfarkt	x	x
Herzinsuffizienz	x	x
Durchblutungsstörungen	x	
Karotisstenose	x	
Schlaganfall	x	x
Diabetes mellitus	x	x
Erhöhte Blutfette	x	x
Niereninsuffizienz	x	
Chronische Lebererkrankung	x	
Ulkus (Magen-/Duodenum)	x	
Schilddrüsenfehlfunktion	x	x
Osteoporose	x	
Rheumatische Erkrankungen	x	
Arthrose/ Arthritis	x	
COPD	x	
Parkinson	x	x
Multiple Sklerose	x	x
Tinnitus	x	x
Meningitis	x	x
Hirnblutungen	x	x
Raumforderung Gehirn	x	x
Gefäßveränderung Gehirn	x	x
Depression	x	x
Interessenverlust		x
Impulsivität, Wahn, Halluz.		x
Schlafapnoe	x	x
Gicht	x	x
Migräne	x	x
Krebserkrankung	x	x
Probleme mit Einschlafen/ Durchschlafen	x	x
Wachen Sie morgens ausge- ruht auf	x	x
Verletzung, die medizinisch behandelt werden musste	x	x
Kopfverletzungen	x	x

Die Bearbeitung des Fragebogens nimmt im Durchschnitt 60 Minuten in Anspruch. Es ist ein sehr umfangreicher Bogen mit 889 Variablen auf 44 Seiten in der ersten Version und 823 Variablen auf 30 Seiten in der zweiten Version. Für diese Arbeit wurden mit der ersten Version des Fragebogens über 250 Variablen und mit der zweiten Version über 300 Variablen ausgewertet. Nach der Datenerhebung wurde die Konsistenz der Daten mit manuellen Kontrollen bestätigt und Ausreißer überprüft.

2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

In dieser deskriptiven, explorativen Studie wird explizit keine vorformulierte Hypothese getestet, sondern es werden die Häufigkeiten verschiedener Komorbiditäten und Symptome der ALS Patienten einer populationsbasierten Kontrollgruppe gegenübergestellt, um Muster darzustellen und daraus dann nach Möglichkeit Hypothesen abzuleiten. Diese Hypothesen können dann in nachfolgenden gezielten, analytischen Studienansätzen mit a priori festgelegten Analysestrategien bearbeitet werden.

Als mögliche Störfaktoren werden Alter, Geschlecht, ALS in der Familienanamnese, Schulabschluss und aktueller Raucherstatus definiert (Tabelle 4). Störfaktoren, auch Confounder genannt, sind Faktoren, die sowohl auf die unabhängige Variable (Exposition, z.B. Hypertonie) als auch die abhängige Variable (Zielgröße, z.B. ALS) einen Einfluss haben und den Zusammenhang verzerren können. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien zu gewähren, orientiert sich die Auswahl der Störfaktoren an folgenden Arbeiten: Seelen et al. (2014), Körner et al. (2013), Malek et al. (2013), Armon (2003) und Turner et al. (2012).

Tabelle 4: Störfaktoren. Erläuterung der möglichen Störfaktoren, die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. *Zu beachten ist, dass eine familiäre ALS (Genvariante wird vererbt) von einer hereditären ALS (Verwandter 1. oder 2. Grades betroffen) unterschieden werden muss (Ludolph et al., 2015). Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; $\geq$ größer gleich

Störfaktoren	Kategorien
Alter	≥ 5 Jahre
Geschlecht	männlich/weiblich
ALS in der Familienanamnese*	negativ/positiv, wenn der Patient in seiner Familiengeschichte mindestens einen ALS Fall hat
Schulabschluss	Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule) oder Abitur (Hochschulreife)/ Realschulabschluss (Mittlere Reife)/ Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)/ kein Abschluss
Aktueller Raucherstatus	Jemals geraucht oder nicht

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Statistical Analysis System (SAS), einer kommerziellen Statistik-Software, entwickelt von dem amerikanischen SAS Institute. Es wurde mit der Version 9.3 SAS Software für Windows gearbeitet, welche im Juli 2011 herausgegeben wurde (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Zunächst erfolgte die Deskription der Daten. Es wurden alle relevanten Variablen mit der Prozedur „PROC FREQ“ in SAS ausgewertet und die absolute Anzahl (n) sowie die relative Häufigkeit (%) ausgegeben und in Tabellen überführt. Somit wurden die Prävalenzen der Variablen ermittelt. Hatten die Probanden im Fragebogen „weiß nicht“ angegeben, so wurde dieser Wert als Missing betrachtet. Angaben, die über die Freitextfelder gemacht wurden, wurden Erkrankungsgruppen zugeordnet. Das Alter wurde über die Prozedur „PROC MEANS“ als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und ebenfalls tabellarisch dokumentiert.

Da die Patienten und Kontrollen der vorliegenden Fall-Kontroll Studie 1:2 gematcht sind, wurden die Spaltenprozente ausgegeben, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Durch die Deskription der Datensätze wurde erkannt,

dass bestimmte Variablen nur von sehr wenigen Patienten und Kontrollen angegeben wurden. Waren es weniger als zehn Patienten oder weniger als zehn Kontrollen pro Variable, wurde versucht, die Variablen zu Gruppen zusammenzufassen.

Nach diesem deskriptiven Teil erfolgte die Berechnung konditionaler, logistischer Regressionsmodelle. Diese Berechnungen wurden durchgeführt, um die Chancenverhältnisse für den Zusammenhang der ALS mit anderen Erkrankungen zu ermitteln. Für jede Variable, die von mehr als zehn Kontrollen oder Patienten angegeben wurde, wurde die Prozedur „PROC LOGISTIC“ angewandt. Das Konfidenzniveau wurde mit 95% festgelegt. Die Odds Ratio (Chancenverhältnis) und das 95%-Konfidenzintervall werden tabellarisch erfasst.

Die logistische Regression wurde zunächst für alle Variablen als rohes Modell ohne Adjustierung durchgeführt. Danach folgten multivariate Analysen mit Adjustierung für Störgrößen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um herauszufinden, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn nicht für die familiäre ALS adjustiert wird, während die anderen Störfaktoren aber weiterhin berücksichtigt werden. Unter der Annahme, dass ein Unterschied ab 10% als relevant einzustufen ist, wurde dies für alle Komorbiditäten und Risikofaktor geprüft. Es stellte sich heraus, dass der Unterschied für die einzelnen Komorbiditäten und Risikofaktoren unter 10% liegt. Wenn der Unterschied in einzelnen Fällen größer als 10% ist, hat das Ergebnis keine Bedeutung, da in diesen Fällen die Fallzahl klein ist und somit keine Aussagen getroffen werden können. Dennoch wurde die familiäre Amyotrophe Lateralsklerose (fALS) in der Adjustierung mit berücksichtigt, um den direkten Vergleich zu anderen Studien zu gewährleisten.

Danach wurden einige Komorbiditäten zu einer Gruppe zusammengefasst („Kardiovaskuläre Erkrankungen“) und dieselben statistischen Tests durchgeführt. Die Gruppierung erfolgte in Anlehnung an Seelen et al. (2014) und Körner et al. (2013).

Unter Kardiovaskulären Erkrankungen wurden folgende Erkrankungen mit eingeschlossen:

- Hypertonie
- Angina Pectoris
- Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Schlaganfall
- Koronare Herzkrankheit
- Durchblutungsstörungen
- Aorteninsuffizienz
- Herzklappeninsuffizienz

Die Darstellung der Daten erfolgte mit LaTeX und Microsoft Office.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Es wurden mehrere mögliche Einflussfaktoren mithilfe des Analysedatensatzes untersucht, die in diesem Kapitel dargestellt werden. Zunächst werden die Daten der ALS Patienten (N = 330) aufgezeigt, danach erfolgt die Analyse der Fall-Kontroll Studie (N = 990).

Alter der Studienteilnehmer

Da die Patienten und Kontrollen unter anderem in Bezug auf das Alter gematcht wurden, war das durchschnittliche Alter bei Studieneintritt, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen der sechsten und siebten Dekade, relativ homogen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Durchschnittliches Alter der Studienteilnehmer/innen bei Studieneintritt. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; mean Mittelwert; N absolute Häufigkeit (Anzahl); SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Männlich	
	ALS Patienten	Kontrollen	ALS Patienten	Kontrollen
Alter mean (SD), N=990	64.9 (10.1)	65.0 (10.4)	65.5 (10.7)	66.0 (10.3)

Tabelle 6: Alter der Studienteilnehmer/innen bei Erstersymptom (age of onset) nach Altersgruppen (Jahre) und Geschlecht. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	ALS Patienten				Gesamt	
	Weiblich		Männlich			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age of onset	137	(41.5)	193	(58.5)	330	(100.0)
Jahre						
30 - <35	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
35 - <40	1	(0.7)	2	(1.0)	3	(0.9)
40 - <45	4	(2.9)	8	(4.1)	12	(3.6)
45 - <50	6	(4.4)	9	(4.7)	15	(4.5)
50 - <55	16	(11.7)	24	(12.4)	40	(12.1)
55 - <60	15	(10.9)	25	(13.0)	40	(12.1)
60 - <65	26	(19.0)	30	(15.5)	56	(17.0)
65 - <70	24	(17.5)	36	(18.7)	60	(18.2)
70 - <75	27	(19.7)	35	(18.1)	62	(18.8)
75 - <80	12	(8.8)	13	(6.7)	25	(7.6)
80 - <85	6	(4.4)	9	(4.7)	15	(4.5)
85 - <90	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

Das Alter der Patienten bei Erstersymptom ist in Tabelle 6 dargestellt. Dieses lag bei den meisten Patientinnen und Patienten der Fall-Kontroll Studie zwischen dem 60. und 74. Lebensjahr. Genauer betrachtet wurde bei 19.7% der Patientinnen ein Erstersymptom zwischen dem 70. und 74. Lebensjahr dokumentiert. Etwa der selbe Anteil an Patientinnen (19.0%) war zum Zeitpunkt des Erstersymptoms zwischen 60 und 64 Jahre alt. Unter den Patienten waren 18.8% zum Zeitpunkt des Erstersymptoms zwischen 70 und 74 Jahre alt. Bei 18.2% der Patienten wurde ein Erstersymptom zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr dokumentiert.

Das Alter der ALS Patientinnen und Patienten bei Diagnose ist in Tabelle 7 dargestellt. Die meisten ALS Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 60 und 74 Jahre alt. Bei den männlichen Patienten lag der Häufigkeitsgipfel etwa im

Tabelle 7: Alter der Studienteilnehmer/innen bei Diagnose nach Altersgruppen (Jahre) und Geschlecht. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	ALS Patienten				Gesamt	
	Weiblich n	(%)	Männlich n	(%)	n	(%)
Alter bei Diagnose	137	(41.5)	193	(58.5)	330	(100.0)
Jahre						
30 - <35	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
35 - <40	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
40 - <45	5	(3.6)	10	(5.2)	15	(4.5)
45 - <50	7	(5.1)	10	(5.2)	17	(5.2)
50 - <55	18	(13.1)	18	(9.3)	36	(10.9)
55 - <60	13	(9.5)	25	(13.0)	38	(11.5)
60 - <65	26	(19.0)	29	(15.1)	55	(16.7)
65 - <70	25	(18.2)	42	(21.8)	67	(20.3)
70 - <75	25	(18.2)	31	(16.1)	56	(17.0)
75 - <80	12	(8.8)	12	(6.2)	24	(7.3)
80 - <85	5	(3.6)	12	(6.2)	17	(5.2)
85 - <90	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)

selben Bereich. Genauer betrachtet wurde bei 19.0% der Patientinnen die Diagnose der ALS zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr gestellt. Etwa der selbe Anteil an Patientinnen (18.2%) war zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 65 und 74 Jahre alt. Bei 20.3% der männlichen Patienten wurde die Diagnose der ALS zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr gestellt.

Klinische Diagnosestellung

Die Patienten der Fall-Kontroll Studie wurden nach den El Escorial Kriterien (Brooks et al., 2000) in vier Kategorien eingeteilt. Zusätzlich wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine ALS der Gruppe „ALS Verdacht“ zugeordnet. Bei 20 ALS Patienten konnte keine Zuordnung nach den El Escorial Kriterien erfolgen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der El Escorial Kriterien unter den Studienteilnehmer/innen: Die El Escorial Kriterien werden in dem Kapitel Material und Methoden erläutert. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	ALS Patienten			
	Weiblich n	(%)	Männlich n	(%)
El Escorial Kriterien N = 330				
Unbekannt n = 20	11	(8.1)	9	(4.6)
Klinisch sichere ALS n = 26	12	(8.8)	14	(7.2)
klinisch wahrscheinliche ALS n = 110	50	(36.8)	60	(30.9)
wahrscheinliche, laborunterstützte ALS n = 82	31	(22.8)	51	(26.3)
klinisch mögliche ALS n = 32	17	(12.5)	15	(7.7)
ALS Verdacht n = 60	15	(11.0)	45	(23.2)

Eine klinisch sichere ALS konnte bei 26 Patienten festgestellt werden. Darunter 12 (8.8%) Frauen und 14 (7.2%) Männer. Die meisten Patienten (n = 110) hatten eine klinisch wahrscheinliche ALS, davon 50 (36.8%) Frauen und 60 (30.9%) Männer. Die zweitgrößte Gruppe (n = 82) stellte die wahrscheinliche, laborunterstützte ALS dar, mit 31 (22.8%) Frauen und 51 (26.3%) Männer. Eine klinisch mögliche ALS war bei 17 (12.5%) Frauen und bei 15 (7.7%) Männern zu beobachten. Bei 60 Patienten wurde der Verdacht einer ALS Erkrankung gestellt, wobei deutlich mehr Männer als Frauen vertreten waren.

Erstmanifestation der ALS

Bezogen auf die Erstmanifestation zeigte sich folgende Verteilung (Tabelle 9):

Tabelle 9: Erstmanifestation der ALS bei den Studienteilnehmer/innen: Die Regionen des Krankheitsbeginns werden in der Einleitung dieser Arbeit erläutert. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	ALS Patienten			
	Weiblich n	(%)	Männlich n	(%)
Region des Krankheitsbeginns N = 330				
Unbekannt n = 3	1	(0.7)	2	(1.0)
Bulbär n = 107	56	(41.1)	51	(26.3)
Cervical n = 96	33	(24.3)	63	(32.4)
Thorakal n = 12	2	(1.5)	10	(5.2)
Lumbosakral n = 112	44	(32.4)	68	(35.1)

Am häufigsten war ein lumbosakraler Beginn der Symptome, mit 44 (32.4%) betroffenen Frauen und 68 (35.1%) Männern. 107 Patienten, darunter 56 (41.2%) Frauen und 51 (26.3%) Männer, zeigten eine bulbäre Symptomatik. Zervikale Anfangssymptome wurden bei 33 (24.3%) weiblichen und 63 (32.5%) männlichen Patienten beschrieben. Die wenigsten Patienten hatten eine thorakale Symptomatik zu Beginn, darunter 2 (1.5%) Frauen und 10 (5.2%) Männer.

Überlebenszeiten der Patienten

Überleben vom **Erstsymptom** bis zum Tod: Bei den 196 ALS Patienten ergab sich insgesamt ein mittleres Überleben von 24.8 Monaten (SD 23.8) (Tabelle 10) mit einem Minimum von 4 Monaten und einem Maximum von 323 Monaten. Die Auswertung der Überlebenszeit, getrennt nach Geschlecht, ergab ein mittleres Überleben von 26.7 Monaten (SD 33.4) für die weiblichen und 23.2 Monaten (SD 10.5) für die männlichen Patienten.

Tabelle 10: Überlebenszeit der Studienteilnehmer/innen (in Monaten). *Der Mittelwert beschreibt die Überlebenszeit in Monaten. Es wurde berücksichtigt, dass die Monate eine unterschiedliche Anzahl an Tagen haben. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung Überleben Erstsymptom: Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zum Tod des Patienten; Überleben Diagnose: Zeitspanne von der Festlegung der Diagnose bis zum Tod des Patienten. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	ALS Patienten		
	Weiblich n = 89	Männlich n = 107	Gesamt n = 196
Überleben Erstsymptom (in Monaten)			
Mittelwert* (SD)	26.7 (33.4)	23.2 (10.5)	24.8 (23.8)
Minimum	4.0	4.0	4.0
Maximum	323.0	5.9	323.0
Überleben Diagnose (in Monaten)			
Mittelwert* (SD)	18.5 (9.9)	17.9 (9.2)	18.2 (9.5)
Minimum	0.0	3.0	0.0
Maximum	52.0	4.7	52.0

Überleben von der Festlegung der Diagnose bis zum Tod: Wurde der Beobachtungsbeginn zum Zeitpunkt der Diagnose festgelegt, ergab sich bei den 196 Patienten ein mittleres Überleben von 18.2 Monaten (SD 9.5) mit einem Minimum von 0 Monaten und einem Maximum von 52 Monaten. Unter den Frauen wurde ein mittleres Überleben von 18.5 Monaten (SD 9.9) eruiert, unter den männlichen Patienten waren es 17.9 Monate (SD 9.2). Die weiblichen ALS Patientinnen lebten also etwas länger als die männlichen ALS Patienten.

Soziodemographische Angaben der ALS Patienten und Vergleichspersonen in der Fall-Kontroll Studie

In der Tabelle 11 werden die Geschlechtsverhältnisse der Studienteilnehmer und ihr Familienstand dargestellt. Unter den ALS Patienten waren 136 (41.2%) weiblich und 194 (58.8%) männlich. Unter den Kontrollen gab es 272 (41.2%) Frauen und 388 (58.8%) Männer. Innerhalb der ALS Patienten ergab sich ein **Geschlechtsverhältnis**

Tabelle 11: Geschlechtsverhältnis und Familienstand der Studienteilnehmer/innen, nach Geschlecht Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Kontrollen		Männlich		Kontrollen	
	ALS Patienten n	(%)	n	(%)	ALS Patienten n	(%)	n	(%)
Geschlecht N = 990	136	(13.7)	272	(27.5)	194	(19.6)	388	(39.2)
Familienstand N = 987								
Ledig n = 53	6	(4.4)	15	(5.5)	17	(8.8)	15	(3.9)
Verheiratet/ fester Partner n = 792	100	(73.5)	198	(72.8)	155	(80.3)	339	(87.2)
Geschieden n = 54	8	(5.9)	16	(5.9)	16	(8.3)	14	(3.6)
Verwitwet n = 88	22	(16.2)	43	(15.8)	5	(2.6)	18	(4.7)

nis männlich zu weiblich von 1.43, es nahmen folglich mehr männliche als weibliche ALS Patienten an der Studie teil.

In Bezug auf den Familienstand wurden folgende Kategorien abgefragt: ledig, verheiratet/fester Partner, geschieden, verwitwet. Die meisten Studienteilnehmer waren verheiratet oder hatten einen festen Partner. Dies traf auf 100 (73.5%) der Patientinnen und auf 198 (72.8%) der weiblichen Kontrollen zu. Unter den männlichen Patienten waren 155 (80.3%) verheiratet oder in einer festen Partnerschaft. Unter den männlichen Kontrollen waren es 339 (87.2%). Insgesamt 88 befragte Personen gaben an, verwitwet zu sein, wobei vor allem Frauen betroffen waren. Die Kategorien „ledig“ (n = 53) und „geschieden“ (n = 54) machten den kleinsten Anteil unter der Studienpopulation aus.

Es konnten von insgesamt 809 Studienteilnehmern Daten bezüglich der **Bildung** erhoben werden (Abbildung 4 und 5). 18 Teilnehmer gaben an, keinen Bildungsab-

schluss zu haben. Mit Abstand der häufigste Bildungsabschluss in der Studienpopulation war der Hauptschulabschluss (n = 441). Dieser wurde von 67 (53.6%) der Patientinnen, 112 (49.3%) der weiblichen Kontrollen, 100 (62.5%) der männlichen Patienten und 162 (54.6%) der männlichen Kontrollen absolviert. Danach folgte der Realschulabschluss (n = 213), wobei der Anteil an weiblichen Studienteilnehmern (ca. 32%) größer war als der Anteil an männlichen Teilnehmern (ca. 22%). Das Abitur oder die Fachhochschulreife (n = 137) haben 11 (8.8%) ALS Patientinnen, 41 (18.1%) weiblichen Kontrollen, 21 (13.1%) männlichen Patienten und 64 (21.6%) männlichen Kontrollen abgelegt.

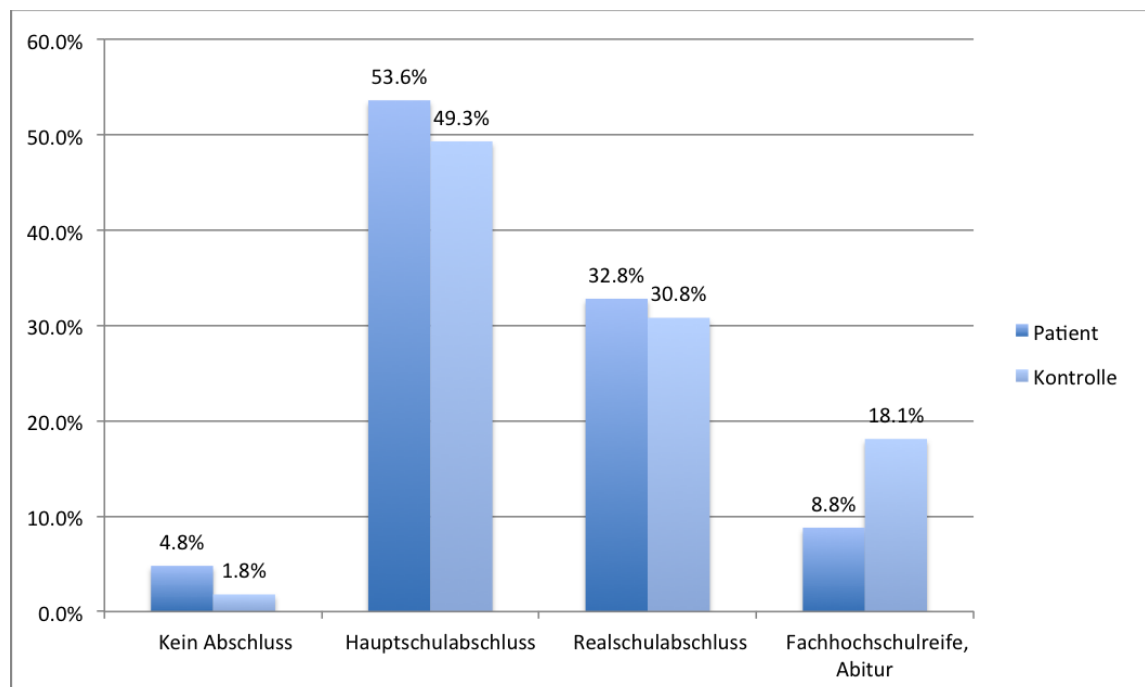


Abbildung 4: Schulbildung der weiblichen Studienteilnehmer, nach höchstem Bildungsabschluss: Alle Angaben in Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmerinnen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

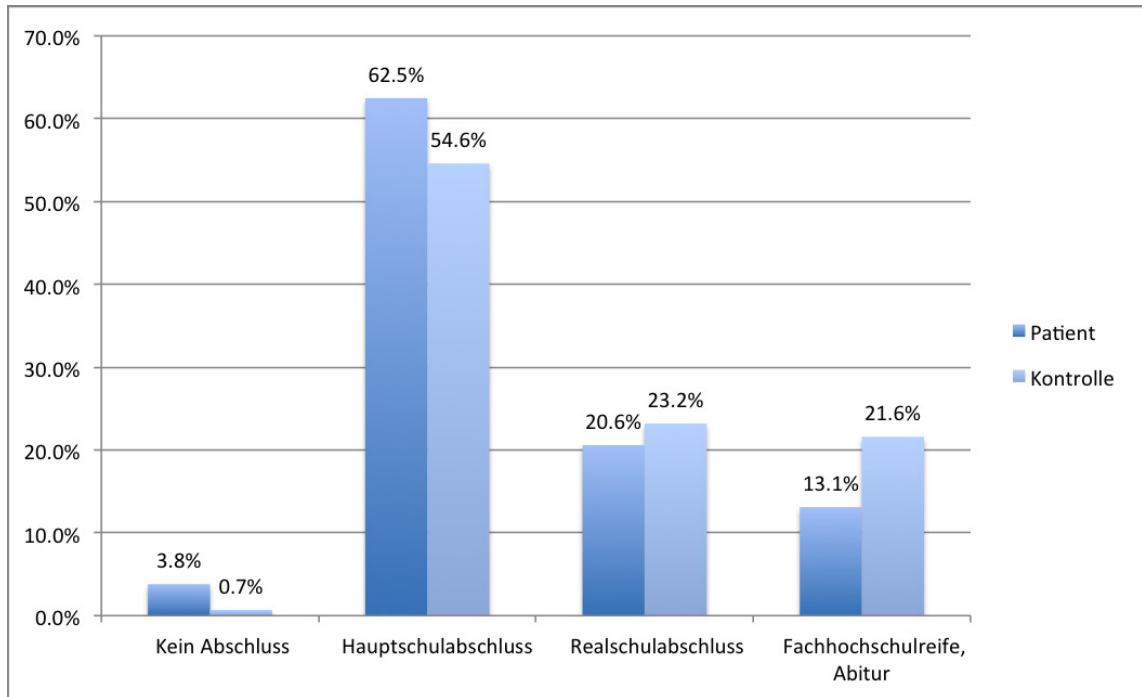


Abbildung 5: Schulbildung der männlichen Studienteilnehmer, nach höchstem Bildungsabschluss: Alle Angaben in Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmerinnen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Alkoholkonsum und Rauchen

Tabelle 12: Alkoholkonsum und Rauchen in der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter n aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Bejahung der Frage bedeutet, dass die Person ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag geraucht hat oder mindestens 20 Schachteln Zigaretten im Leben (1 Schachtel = 20 Zigaretten). Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Kontrollen		Männlich		Kontrollen	
	ALS Patienten	n (%)	n (%)		ALS Patienten	n (%)	n (%)	
Jemals Alkohol konsumiert N* = 987	118	(86.8)	255 (94.1)		188 (97.4)		381 (98.5)	
Jemals geraucht** N = 979	53	(39.6)	102 (37.6)		109 (57.7)		214 (55.6)	

Von 987 Patientinnen bejahten 118 (86.8%) einen Alkoholkonsum (Tabelle 12). Bei den weiblichen Kontrollen waren es 255 (94.1%), bei den männlichen ALS Patienten 188 (97.4%) und bei den männlichen Kontrollen 381 (98.5%). Zum Thema Rauchen (Tabelle 12) fiel auf, dass unter den Geschlechtern der Anteil an Teilnehmern, die nach obiger Definition schon einmal in ihrem Leben geraucht haben, in etwa gleich war. Bei den Frauen zwischen 37.6% und 39.6% und bei den Männern zwischen 55.6% und 57.7%.

3.2 Deskription

3.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

An einer **Hypertonie** ($n = 434$) litten 56 (41.8%) der ALS Patientinnen und 112 (42.1%) der weiblichen Kontrollen. Bei den Männern waren es 91 (48.9%) der ALS Patienten und 175 (45.6%) der Kontrollen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei allen Gruppen um das 55. Lebensjahr (siehe Tabelle 13). Unter den kardiovaskulären Erkrankungen hatte die Hypertonie mit 434 betroffenen Studienteilnehmern die höchste Prävalenz.

Eine **Angina Pectoris** (siehe Tabelle 13) wurde von 53 Studienteilnehmern angegeben, wobei vor allem die männlichen Kontrollen (8.2%) davon betroffen waren. Im Mittel waren die Teilnehmer zwischen dem 57. und 65. Lebensjahr an einer Angina Pectoris erkrankt.

Zum **Myokardinfarkt** (siehe Tabelle 13) haben insgesamt 977 Teilnehmer eine Angabe gemacht, wobei am häufigsten die männlichen Kontrollen (6.7%) betroffen waren. Im Hinblick auf das durchschnittliche Erkrankungsalter fiel auf, dass die ALS Patientinnen im Vergleich zu der Studienpopulation am jüngsten waren (50.5 Jahre (SD 17.7)).

Die **Herzinsuffizienz** ($n = 962$) wurde prozentual gesehen überwiegend von den männlichen Studienteilnehmern angegeben, nämlich von 13 (7.0%) männlichen ALS Patienten und 24 (6.3%) männlichen Kontrollen (siehe Tabelle 13). Bei den Patientinnen und weiblichen Kontrollen waren etwa gleich viele von dieser Erkrankung betroffen, im Mittel 4.4%. Das durchschnittliche Alter lag bei den Männern etwa bei 59 Jahren, bei den Frauen etwa bei 64 Jahren.

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Alter bei Erstdiagnose. Dies gilt für die gesamte Tabelle. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; mean Mittelwert; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Kontrollen	n	n	Männlich		Kontrollen	n	n
	ALS Patienten	(%)				ALS Patienten	(%)			
Erkrankungen										
Hypertonie N* = 970 (%)	56	(41.8)	112	(42.1)	91	(48.9)	175	(45.6)		
Alter** mean (SD)	54.9	(15.5)	56.1	(13.2)	55.0	(10.6)	54.6	(13.1)		
Angina pectoris N = 961 (%)	2	(1.5)	10	(3.8)	10	(5.4)	31	(8.2)		
Alter mean (SD)	65.0	(0)	57.4	(15.1)	59.0	(7.6)	58.1	(12.7)		
Myokardinfarkt N = 977 (%)	3	(2.2)	6	(2.2)	9	(4.8)	26	(6.7)		
Alter mean (SD)	50.5	(17.7)	59.3	(4.2)	63.3	(7.8)	60.5	(11.2)		
Herzinsuffizienz N = 962 (%)	6	(4.6)	11	(4.2)	13	(7.0)	24	(6.3)		
Alter mean (SD)	64.7	(5.9)	63.8	(17.9)	59.3	(16.3)	58.5	(13.2)		
Schlaganfall N = 971 (%)	12	(8.9)	4	(1.5)	17	(9.2)	14	(3.7)		
Alter mean (SD)	60.7	(17.0)	56.3	(20.1)	61.8	(8.9)	62.6	(10.9)		

Bei der Auswertung des **Schlaganfalls** war auffällig, dass die ALS Patienten und Patientinnen häufiger von einem Schlaganfall betroffen waren als die jeweilige Kontrollpopulation (siehe Tabelle 13). Von 971 Teilnehmern gaben 12 (8.9%) ALS Patientinnen und 17 (9.2%) ALS Patienten an, einen Schlaganfall erlitten zu haben. Bei den Kontrollen waren es 4 (1.5%) Frauen und 14 (3.7%) Männer.

Kardiovaskuläre Erkrankungen als Krankheitsgruppe

In Tabelle 14 werden die kardiovaskulären Erkrankungen zusammengefasst betrachtet und mit der Häufigkeitsverteilung angegeben. Die **kardiovaskulären Erkrankungen** (n = 977) wurden häufiger bei den männlichen als bei den weiblichen Studienteilnehmern beobachtet. Unter den kardiovaskulären Erkrankungen hatte die Hypertonie mit 434 betroffenen Studienteilnehmern die höchste Prävalenz.

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Erkrankungen als Krankheitsgruppe der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Kontrollen	n (%)	Männlich		Kontrollen	n (%)
	ALS Patienten	n (%)	n (%)		ALS Patienten	n (%)	n (%)	
Kardiovaskuläre Erkrankungen N* = 977	62	(45.9)	122	(45.4)	99	(52.9)	198	(51.3)

3.2.2 Metabolische Erkrankungen

Die metabolischen Erkrankungen werden in Tabelle 15 dargestellt.

Beim **Diabetes Mellitus** war auffällig, dass prozentual gesehen etwa doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen waren. Von 969 Teilnehmern gaben 8 (6.1%) Patientinnen, 19 (7.2%) weibliche Kontrollen, 24 (12.8%) männliche Patienten und 48 (12.5%) männliche Kontrollen an, an Diabetes zu leiden. Im Durchschnitt erkrankten die Männer etwas früher.

Tabelle 15: Metabolische Erkrankungen der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Alter bei Erstdiagnose. Dies gilt für die gesamte Tabelle. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; mean Mittelwert; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich				Männlich			
	ALS Patienten		Kontrollen		ALS Patienten		Kontrollen	
Erkrankungen								
Diabetes mellitus N*=968 (%)	8	(6.1)	19	(7.2)	24	(12.8)	48	(12.5)
Alter**mean (SD)	63.0	(11.0)	60.1	(10.3)	58.0	(9.2)	57.7	(11.5)
Erhöhte Blutfette N = 946 (%)	38	(29.5)	95	(36.5)	70	(38.9)	142	(37.7)
Alter mean (SD)	56.6	(14.2)	55.2	(11.9)	51.3	(9.6)	53.1	(11.6)

345 Personen litten an **erhöhten Blutfetten**, wobei die Patientinnen den geringsten Anteil ausmachten (29.5%). Bei den weiblichen Kontrollen waren es 36.5%. Unter den männlichen ALS Patienten hatten 70 (38.9%) erhöhte Blutfette, unter den männlichen Kontrollen waren es 142 (37.7%).

3.2.3 Andere Komorbiditäten

Bei der **Schilddrüsenfehlfunktion** zeigte sich, dass die Kontrollen häufiger betroffen waren als die Patienten. Unter den ALS Patientinnen litten 36 (37.7%) an einer Schilddrüsenfehlfunktion, unter den weiblichen Kontrollen waren 94 (36.4%) betroffen. Bei den männlichen Patienten waren 16 (8.7%) betroffen, bei den männlichen Kontrollen hingegen 58 (15.1%).

Die Fallzahlen zum **Parkinson** (N=5) und zu der **Multiplen Sklerose** (N=4) waren für eine ausführliche Darstellung zu gering, sodass an dieser Stelle auf die Tabelle 16 verwiesen wird.

Von **Tinnitus** waren mehr Männer als Frauen betroffen. Von 936 Teilnehmern hatten etwa 11.5% aller Frauen angegeben, an Tinnitus zu leiden. Bei den männlichen Patienten waren es 17.3% und bei den männlichen Kontrollen 18.6%. Das mittlere Erkrankungsalter variierte zwischen 48 - 54 Jahren.

Da die Fallzahlen für **Meningitis, Hirnblutungen, Raumforderungen und Gefäßveränderungen im Gehirn** zu gering sind, um ausführlich analysiert zu werden, wird an dieser Stelle auf Tabelle 16 verwiesen.

Tabelle 16: Schilddrüsenfehlfunktion, Parkinson, Multiple Sklerose, Tinnitus, Meningitis und Prozesse im Gehirn der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht

*Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Alter bei Erstdiagnose. Dies gilt für die gesamte Tabelle. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; Gefäßver. Gefäßveränderung/en; Raumford. Raumforderung/en; mean Mittelwert; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich				Männlich			
	ALS Patienten		Kontrollen		ALS Patienten		Kontrollen	
Erkrankungen								
Schilddrüsen- fehlfunktion N* = 948 (%)	36	(29.1)	94	(36.4)	16	(8.7)	58	(15.1)
Alter mean (SD)	45.4	(16.3)	42.9	(16.3)	44.9	(15.2)	47.1	(18.3)
Parkinson N = 945 (%)	1	(0.8)	0	(0)	1	(0.6)	3	(0.8)
Alter** mean (SD)	62.0	(0)	0	(0)	75.0	(0)	62.2	(4.6)
Multiple Sklero- se N = 944 (%)	0	(0)	3	(1.1)	0	(0)	1	(0.3)
Alter mean (SD)	0	(0)	36.3	(18.4)	0	(0.0)	38.0	(0.0)
Tinnitus N = 936 (%)	15	(11.9)	29	(10.9)	29	(17.3)	70	(18.6)
Alter mean (SD)	52.8	(10.1)	48.4	(15.1)	53.9	(10.1)	51.5	(12.2)
Meningitis N = 943 (%)	3	(2.4)	5	(1.9)	6	(3.5)	8	(2.1)
Alter mean (SD)	19.4	(12.7)	29.2	(26.9)	11.7	(14.6)	28.1	(29.7)
Hirnblutungen N = 943 (%)	1	(0.8)	0	(0)	4	(2.3)	6	(1.6)
Alter mean (SD)	65.0	(0)	0	(0)	58.8	(9.4)	63.8	(13.4)
Raumford. Ge- hirn N = 939 (%)	2	(1.6)	3	(1.1)	2	(1.2)	3	(0.8)
Alter mean (SD)	52.0	(0)	58.3	(15.9)	54.0	(7.1)	67.5	(17.7)
Gefäßverschluss N = 929 (%)	0	(0)	4	(1.5)	0	(0)	3	(0.8)
Alter mean (SD)	0	(0)	57.8	(12.7)	0	(0)	59.7	(8.3)

Psychische Erkrankungen

Unter den psychischen Erkrankungen (Tabelle 17) war vor allem die Depression relevant. Von 930 Studienteilnehmern waren überwiegend die Patientinnen (22.0%) betroffen. Darüber hinaus litten 30 (11.4%) weibliche Kontrollen, 22 (13.1%) männliche Patienten und 32 (8.5%) männliche Kontrollen an einer Depression. Die Erkrankungen Wahn und Halluzination wurden von keinen Studienteilnehmern angegeben und werden somit auch nicht in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 17: Psychische Erkrankungen der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Alter bei Erstdiagnose. Dies gilt für die gesamte Tabelle. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; mean Mittelwert; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich				Männlich			
	ALS Patienten		Kontrollen		ALS Patienten		Kontrollen	
Erkrankungen								
Depression N* = 930 (%)	27	(22.3)	30	(11.4)	22	(13.1)	32	(8.5)
Alter** mean (SD)	51.5	(14.2)	47.4	(12.7)	51.3	(11.9)	49.9	(12.7)
Impulsivität N = 190 (%)	0	(0)	0	(0)	1	(2.5)	1	(1.3)
Alter mean (SD)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	30	(0)

Schlafapnoe, Gicht, Migräne, Krebs

Die **Schlafapnoe** (n=901) wurde überwiegend von männlichen Studienteilnehmern angegeben, darunter 24 (15.1%) ALS Patienten und 37 (10.3%) Kontrollen (Tabelle 18). Unter den Frauen waren es mit jeweils 6 ALS Patientinnen und weiblichen

Tabelle 18: Schlafapnoe, Gicht, Migräne, Krebs der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. **Alter bei Erstdiagnose. Dies gilt für die gesamte Tabelle. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; mean Mittelwert; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; SD Standard Deviation, Standardabweichung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich				Männlich			
	ALS Patienten		Kontrollen		ALS Patienten		Kontrollen	
Erkrankungen								
Schlafapnoe N* = 901 (%)	6	(4.8)	6	(2.4)	24	(15.1)	37	(10.3)
Alter**mean (SD)	61.8	(11.6)	50.3	(26.9)	59.1	(11.7)	57.2	(6.9)
Gicht N = 922 (%)	3	(2.4)	7	(2.8)	17	(9.8)	30	(8.1)
Alter mean (SD)	37.7	(33.6)	61.2	(15.1)	46.6	(16.5)	52.3	(16.3)
Migräne N = 930 (%)	15	(12.1)	32	(12.5)	6	(3.4)	15	(4.2)
Alter mean (SD)	33.6	(15.9)	22.3	(10.6)	28.3	(2.1)	33.2	(18.9)
Krebserkrankung N = 928 (%)	17	(13.5)	36	(14.1)	26	(14.9)	45	(12.1)
Alter mean (SD)	54.4	(13.3)	56.2	(10.6)	57.7	(14.5)	64.2	(12.5)

Kontrollen deutliche weniger.

Die **Gicht** betraf überwiegend die männlichen Teilnehmer. Nur drei (2.4%) ALS Patientinnen und sieben (2.8%) weibliche Kontrollen gaben an, an einer Gicht zu leiden, während es unter den Männern 17 (9.8%) ALS Patienten und 30 (8.1%) Kontrollen waren (Tabelle 18).

Von der **Migräne** (n = 930) waren vor allem die weiblichen Studienteilnehmer betroffen (Tabelle 18). Mit jeweils etwa 12% unter den Patientinnen und den weiblichen Kontrollen litten deutlich mehr Frauen als Männer an einer Migräne. Die männlichen Patienten und Kontrollen waren mit etwa jeweils 3.5% von einer Migräne betroffen.

In Bezug auf **Krebserkrankungen** ergaben sich, prozentual gesehen, über alle Gruppen hinweg annähernd dieselben Häufigkeiten (Tabelle 18). Die meisten Krebserkrankungen wurden von den männlichen ALS Patienten angegeben (14.9%). Das Erkrankungsalter lag im Mittel zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade.

Schlafstörungen

In Bezug auf Schlafstörungen wurden Daten zum **Durchschlafen** und **Einschlafen** erhoben (Tababelle 19). Zum Durchschlafen (N = 929) fiel auf, dass vor allem Frauen betroffen waren. 68 (57.1%) ALS Patientinnen und 100 (69.0%) weibliche Kontrollen gaben an, Probleme beim Durchschlafen zu haben. Bei den männlichen Studienteilnehmern waren es unter den Patienten 40.2% und unter den Kontrollen 34.0%. Auch Probleme beim Einschlafen (N = 724) wurden überwiegend von den Teilnehmerinnen angegeben, wobei auffiel, dass vor allem ALS Patientinnen darunter litten (47.4%). Unter „**Schlafstörungen**“ wurden in der Tabelle 19 Probleme beim Durchschlafen und Einschlafen zusammengefasst, wobei die ALS Patientinnen mit 62.2% am häufigsten darunter litten.

Tabelle 19: Schlafstörungen der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich				Männlich			
	ALS Patienten		Kontrollen		ALS Patienten		Kontrollen	
Probleme mit Einschlafen/ Durchschlafen								
Durchschlafen	68	(57.1)	100	(69.2)	74	(40.2)	108	(34.1)
N*=929								
Einschlafen	46	(47.4)	47	(24.5)	31	(22.6)	21	(7.1)
N=724								
Schlafstörungen	84	(62.2)	121	(45.5)	80	(42.1)	116	(29.8)
N=970								
Wachen Sie morgens ausgeruht auf (N = 978)								
Ja	91	(67.4)	215	(79.6)	137	(72.9)	339	(88.1)
Nein	44	(33.6)	55	(20.4)	51	(27.1)	46	(12.9)

Auf die Frage nach einem ausgeruhtem Aufwachen (n = 978) antworteten fast alle (88.1%) der männlichen Kontrollen mit „ja“, gefolgt von den weiblichen Kontrollen (79.6%). An dritter Stelle folgten die männlichen ALS Patienten (72.9%). Unter den weiblichen Kontrollen gab rund 1/3 an, morgens nicht ausgeruht aufzuwachen.

3.2.4 Verletzungen

Bei den abgefragten Verletzungen in Tabelle 20 ist zu beachten, dass sich die meisten Verletzungen über die Gruppen hinweg in einem Alter < 20 Jahren zugetragen haben. Der Großteil der Studienpopulation hatte schon einmal eine medizinisch zu behandelnde Verletzung. Die wenigsten Verletzungen waren bei den ALS Patientinnen zu verzeichnen (69.2%). Verletzungen am Rücken waren über alle Gruppen hinweg selten und auch schwerwiegende Folgebeschwerden waren die Ausnahme. Auch im Hinblick auf **Kopfverletzungen** führten die männlichen Studienteilnehmer mit 54 (30.3%) männlichen ALS Patienten und 103 (28.1%) männlichen Kontrollen.

Der Großteil der Frauen hatte keine Kopfverletzung erlitten, 82.4% der Patientinnen und 78.3% der weiblichen Kontrollpersonen. Von der Art der Kopfverletzungen war am häufigsten die **Gehirnerschütterung** unter den Studienteilnehmern aufgetreten. Dabei ließen sich bei allen Gruppen relativ homogene Werte verzeichnen, zwischen 45.5% und 54.2%. Bei den Kopfverletzungen wurde auch die Region der Verletzung abgefragt. Auffällig war dabei, dass sich die meisten Verletzungen im frontalen Bereich ereignet haben. Dies galt für alle untersuchten Gruppen. Wobei die Kontrollen etwas häufiger betroffen waren (43.5% der Frauen und 53.9% der Männer) als die ALS Patienten (41.2% der Frauen und 40.8% der Männer).

Tabelle 20: Verletzungen an Rücken und Kopf der Fall-Kontroll Studie, nach Geschlecht *Die Anzahl der Patienten und Kontrollen ergeben in Summe nicht den Wert, der unter N aufgeführt ist, da die Teilnehmer, die zu den einzelnen Erkrankungen „nein“ angegeben haben, in der Tabelle nicht aufgeführt sind. Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); % Prozent; Verletz. Verletzung. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

Merkmal	Weiblich		Kontrollen	n	n	Männlich		Kontrollen	n	n
	ALS Patienten	(%)				ALS Patienten	(%)			
Verletzung, die medizinisch behandelt werden musste (N*=940)										
Ja	88	(69.3)	203	(78.1)	141	(81.5)	323	(85.0)		
Nein	39	(30.7)	57	(21.9)	32	(18.5)	57	(15.0)		
Verletz. Rücken n = 745	1	(1.1)	7	(3.5)	3	(2.1)	11	(3.5)		
Folgebeschwerden										
Schwergrad schwer n = 58	0	(0)	0	(0)	3	(25.0)	3	(9.7)		
Hatten Sie jemals eine Kopfverletzung (N = 927)										
Ja	22	(17.6)	56	(21.7)	54	(30.3)	103	(28.1)		
Nein	103	(82.4)	202	(78.3)	124	(69.7)	263	(71.9)		
Art der Verletzung										
Gehirnerschütterung n = 248	13	(54.1)	33	(57.9)	30	(52.6)	50	(45.4)		
Hirnkontusion n = 248	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0.9)		
Schädefraktur n = 248	1	(4.2)	6	(10.5)	3	(5.3)	10	(9.1)		
Andere n = 248	10	(41.7)	18	(31.6)	24	(42.1)	27	(44.6)		
Kopfregion (N= 201)										
Frontal	7	(41.2)	20	(43.5)	20	(40.8)	48	(53.9)		
Links	5	(29.4)	10	(21.7)	17	(34.7)	16	(18.0)		
Rechts	5	(29.4)	11	(23.9)	9	(18.4)	18	(20.2)		
Occipital	0	(0)	5	(10.9)	3	(6.1)	7	(7.9)		
Folgebeschwerden										
Schwergrad schwer n = 11	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(11.1)		

3.3 Multivariate logistische Regression

Im Folgenden werden die Ergebnisse für das rohe und das adjustierte Modell dargestellt. Es wird die Population der ALS Patienten mit der Kontrollpopulation verglichen.

3.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Tabelle 21: Logistische Regression kardiovaskulärer Erkrankungen der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten			adjustiert	
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Erkrankungen					
Hypertonie N = 970	1.14	0.86-1.50	n = 936	1.16	0.87-1.55
Angina Pectoris N = 961	0.61	0.31-1.18	n = 929	0.54	0.27-1.10
Myokardinfarkt N = 977	0.81	0.41-1.60	n = 943	0.76	0.38-1.54
Herzinsuffizienz N = 962	1.19	0.66-2.12	n = 930	1.19	0.64-2.22
Schlaganfall N = 971	3.68	2.01-6.77	n = 938	3.76	1.99-7.10

Für die **Hypertonie** zeigte sich in der vorliegenden Studienpopulation sowohl im nicht adjustierten (N = 970), (OR = 1.14 (95% KI: 0.86-1.50)) als auch im adjustierten Modell (n = 936), (OR = 1.16 (95% KI: 0.87-1.55)) eine tendenziell größere Odds Ratio für eine ALS im Vergleich zu Nicht-Hypertonikern (Tabelle 21). Das 95%-Konfidenzintervall enthält aber den Nulleffekt-Wert.

Die Auswertung der **Angina Pectoris** (N = 961) zeigte eine auf 0.61 bis 0.54 tendenziell reduzierte Odds Ratio für eine ALS mit einer OR von 0.61 (95% KI: 0.31-1.18) vor der Adjustierung und einer OR von 0.54 (95% KI: 0.27-1.10) nach der Adjustierung (n = 929), (Tabelle 21).

In Bezug auf den Zusammenhang des **Myokardinfarkts** und der ALS ergaben die Daten der FKS eine tendenziell geringere Odds Ratio, eine ALS zu haben, ver-

glichen mit der Population ohne Myokardinfarkt (Tabelle 21). Dabei ergab sich vor der Adjustierung (N = 977) eine OR von 0.81 (95% KI: 0.41-1.60) und nach der Adjustierung (n = 943) eine OR von 0.76 (95% KI: 0.38-1.54). Das 95% KI zeigte aber keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Arbeit war die **Herzinsuffizienz** mit einer um 19% tendenziell größeren Odds Ratio für eine ALS assoziiert. Ohne Berücksichtigung der Störfaktoren (N = 962) ergab sich eine OR von 1.19 (95% KI: 0.66-2.12), adjustiert (n = 930) erhielt man eine OR von 1.19 mit einem etwas breiterem 95% KI (0.64-2.22).

Das Ereignis eines **Schlaganfalls** war mit einer beinahe vierfach größeren Odds Ratio für eine ALS assoziiert, mit einem Wert von 3.68 (95% KI: 2.01-6.77) im nicht adjustiertem Modell (N = 971) und einer OR von 3.76 (95% KI: 1.99-7.10) nach der Adjustierung (n = 971). Das 95% KI enthält hier nicht den Nulleffekt-Wert.

Kardiovaskuläre Erkrankungen als Krankheitsgruppe

Durch die konditionale logistische Regressionsanalyse ergab sich, im Vergleich zu keinen kardiovaskulären Erkrankungen, eine mögliche Assoziation der kardiovaskulären Erkrankungen mit einem um 11%-13% tendenziell größeren Chancenverhältnis für eine ALS. Mit einer OR von 1.11 (95% KI: 0.84-1.47) im nicht adjustiertem Modell (N = 977) und einer OR von 1.13 (95% KI: 0.85- 1.51) nach der Berücksichtigung der Störfaktoren (Tabelle 22).

Tabelle 22: Kardiovaskuläre Erkrankungen als Krankheitsgruppe der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten			adjustiert	
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Kardiovaskuläre Erkrankungen N = 977	1.11	0.84-1.47	n = 943	1.13	0.85-1.51

3.3.2 Metabolische Erkrankungen

Tabelle 23: Logistische Regression metabolischer Erkrankungen der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten		adjustiert		
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Erkrankungen					
Diabetes mellitus N = 970	1.01	0.65-1.57	n = 936	0.89	0.56-1.42
Erhöhte Blutfette N = 946	0.92	0.69-1.23	n = 914	0.94	0.69-1.27

Der **Diabetes** (Tabelle 23) schien in dem nicht adjustiertem Modell (N = 970) mit einer OR von 1.01 (95% KI: 0.65-1.57) keinen Einfluss auf das Chancenverhältnis zu haben. Nach der Adjustierung zeigte sich ein tendenziell 0.89 mal (95% KI: 0.56-1.42) so großes Chancenverhältnis für die ALS. Das 95% KI enthält hier den Nulleffekt-Wert.

Erhöhte Blutfette waren in der vorliegenden Studienpopulation im Vergleich zu normwertigen Blutfetten mit einer reduzierten Odds Ratio für eine ALS assoziiert. Vor der Adjustierung (N=946) zeigte sich eine OR von 0.92 (95% KI: 0.69-1.23) und nach der Adjustierung eine OR von 0.94 (95% KI: 0.69-1.27), (Tabelle 23).

3.3.3 Andere Komorbiditäten

Bei der **Schilddrüsenfunktionsstörung** zeigte sich ein reduziertes Chancenverhältnis für eine ALS mit einer OR von 0.66 (95% KI: 0.46-0.94) vor der Adjustierung und einer OR von 0.58 (95% KI: 0.40-0.84) nach der Adjustierung (n = 919). Das 95% KI enthält hier nicht den Nulleffekt-Wert (Tabelle 24).

Die Studienergebnisse der FKS Schwaben zeigten keinen Zusammenhang zwi-

schen dem Vorliegen eines **Tinnitus** und der ALS (Tabelle 24). Es zeigte sich vor der Adjustierung (N=936) eine OR von 0.98 (95% KI: 0.67-1.45) und eine OR von 1.07 (95% KI: 0.71-1.60) nach Berücksichtigung der Störfaktoren.

Tabelle 24: Logistische Regression der Schilddrüsenfunktionsstörung und des Tinnitus der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten			adjustiert	
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Erkrankungen					
Schilddrüsenfunktionsstörung N = 950	0.66	0.46-0.94	n = 919	0.58	0.40-0.84
Tinnitus N = 936	0.98	0.67-1.45	n = 903	1.07	0.71-1.63

Psychische Erkrankungen

Tabelle 25: Logistische Regression der Depression der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten			adjustiert	
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Erkrankungen					
Depressionen N = 930	1.80	1.19-2.72	n = 897	1.77	1.15-2.71

Die Depression (Tabelle 25) zeigte nach der logistischen Regression ein größeres Chancenverhältnis für eine ALS. Vor der Adjustierung (N = 930) mit einer OR

von 1.80 (95% KI: 1.19-2.72) nach der Berücksichtigung auf Kovariaten eine OR von 1.77 (95% KI: 1.15-2.71). Das 95% KI enthält hier nicht den Nulleffekt-Wert.

Schlafapnoe, Gicht, Migräne, Krebs

In der vorliegenden Studien war die **Schlafapnoe** mit einem tendenziell größerem Chancenverhältnis für eine ALS assoziiert. Nicht adjustiert (N = 901) mit einer OR von 1.64 (95% KI: 0.99-2.71) und nach der Adjustierung mit einer OR von 1.52 (95% KI: 0.90-2.57). Beide 95% KI sind aber breit und enthalten den Nulleffekt-Wert.

Tabelle 26: Logistische Regression der Schlafapnoe, Gicht, Migräne und Krebs der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten		adjustiert		
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Erkrankungen					
Schlafapnoe N = 901	1.64	0.99-2.71	n = 869	1.52	0.90-2.57
Gicht N = 922	1.15	0.65-2.03	n = 892	1.09	0.60-1.97
Migräne N = 930	0.94	0.52-1.55	n = 900	0.83	0.47-1.49
Krebs N = 928	1.23	0.82-1.85	n = 899	1.15	0.75-1.76

Bei der **Gicht** zeigte sich tendenziell ein größeres Chancenverhältnis für die ALS mit einer OR von 1.15 (95% KI: 0.65-2.03) vor der Adjustierung und einer OR von 1.09 (95% KI: 0.60-1.97) nach der Adjustierung (n = 892), (Tabelle 26). Beide 95% KI sind aber breit und enthalten den Nulleffekt-Wert.

In Bezug auf die **Migräne** zeigte sich in der Population der FKS Schwaben ein tendenziell reduziertes Chancenverhältnis für eine ALS (Tabelle 26), mit einer OR von 0.90 (95% KI: 0.52-1.55) im nicht adjustiertem Modell (N = 930) und einer OR von 0.83 (95% KI: 0.47-1.49) nach der Berücksichtigung der Störfaktoren.

Krebserkrankungen zeigten ein tendenziell größeres Chancenverhältnis für eine ALS (Tabelle 26) mit einer OR von 1.23 (95% KI: 0.82-1.85) für die nicht adjustierte Berechnung (N = 928) und einer OR von 1.15 (95% KI: 0.75-1.76) nach der Berücksichtigung der Störfaktoren (n = 899).

Schlafstörungen

Sowohl Probleme beim Durchschlafen als auch beim Einschlafen waren mit einem größeren Chancenverhältnis für die ALS assoziiert (Tabelle 27). Schwierigkeiten beim Durchschlafen zeigten sich mit einer OR von 1.64 (95% KI: 1.22-2.18) vor der Adjustierung (N = 860) und einer OR von 1.50 (95% KI: 1.11-2.03) nach der Adjustierung (n = 828). Ein erschwertes Einschlafen zeigte ein höheres Chancenverhältnis der ALS mit einer OR von 2.81 (95% KI: 1.93-4.10) im nicht adjustierten Modell und einer OR von 2.54 (95% KI: 1.71-3.77) nach der Berücksichtigung der Kovariaten (Das 95% KI enthält hier nicht den Nulleffekt-Wert). Genauso von Bedeutung war ein ausgeruhtes Aufwachen am Morgen. Ein ausgeruhtes Aufwachen zeigte vor (OR = 0.44 (95% KI: 0.31-0.61)) und nach der Adjustierung (OR = 0.47 (95% KI: 0.34-0.67)) ein geringeres Chancenverhältnis für die ALS.

Tabelle 27: Logistische Regression der Schlafstörungen der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten			adjustiert	
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
Probleme mit Einschlafen/ Durchschlafen					
Durchschlafen N = 860	1.64	1.22-2.18	n = 828	1.52	1.11-2.03
Einschlafen N = 823	2.81	1.93-4.10	n = 794	2.54	1.71-3.77
Schlafstörungen N = 874	2.13	1.48-3.00	n = 842	1.81	1.24-2.63
Wachen Sie morgens ausgeruht auf (N = 978)					
Ja	0.44	0.31-0.61	n = 944	0.47	0.34-0.67
Nein	2.29	1.64-3.19	n = 944	2.11	1.50-2.98

3.3.4 Verletzungen

Medizinisch zu behandelnde Verletzungen (Tabelle 28) zeigten im nicht adjustierten Modell (N=940), mit einer OR von 0.68 (95% KI: 0.49-0.96), ein geringeres Chancenverhältnis für die ALS. Nach der Adjustierung (n=909) zeigten die Verletzungen ein geringeres Chancenverhältnis für die ALS, OR=0.71 (95% KI: 0.50-1.02).

Verletzungen am Rücken waren ebenfalls mit einer tendenziell geringeren Odds Ratio für die ALS assoziiert, das 95% KI enthielt hier allerdings den Nulleffektwert.

Kopfverletzungen (Tabelle 28) zeigten in der logistischen Regressionsanalyse ein tendenziell geringeres Chancenverhältnis für die ALS, mit einer OR von 0.96 (95% KI: 0.70-1.32) vor der Adjustierung (N=927) und einer OR von 0.98 (95% KI: 0.70-1.36) nach der Berücksichtigung der Störfaktoren. das 95% KI war allerdings sehr breit und enthielt in beiden Analysen den Nulleffekt-Wert.

Im Gegensatz dazu war eine **Gehirnerschütterung** mit einem tendenziell höheren Chancenverhältnis für die ALS assoziiert, das 95% KI enthielt den Nulleffekt-Wert).

Tabelle 28: Verletzungen an Rücken und Kopf der Fall-Kontroll Studie adjOR adjustiert für Alter, Geschlecht, ALS in der Familie, Schulabschluss, aktueller Rauchstatus. Abkürzungen: adjOR adjustierte Odds Ratio; ALS Amyotrophe Lateralsklerose; Andere Kopfver. Andere Kopfverletzungen; KI 95% Konfidenzintervall; n,N absolute Häufigkeit (Anzahl); OR Odds Ratio. Stichprobe des ALS Register Schwaben - Teilnehmer/ innen der Fall-Kontroll Studie in Schwaben, Daten des Zeitraums vom 01.10.2010 bis 10.06.2015

	Primärdaten		adjustiert		
	OR	95% KI		adjOR	95% KI
„Hatten Sie jemals eine Verletzung, die medizinisch behandelt werden musste?“					
Ja n = 940	0.68	0.49-0.96	n = 909	0.71	0.50-1.02
Verletz. Rücken n = 745	0.54	0.18-1.61	n = 726	0.51	0.17-1.55
„Hatten Sie jemals eine der folgenden Kopfverletzungen?“ (N = 927)					
Ja	0.96	0.70-1.32	n = 896	0.98	0.70-1.36
Art der Verletzung (N = 248)					
Gehirnerschütterung	1.24	0.71-2.16	n = 243	1.39	0.77-2.48
Andere Kopfverletzungen	0.97	0.55-1.71	n = 243	0.89	0.49-1.63
Kopfregion (N = 201)					
Frontal	0.67	0.37-1.22	n = 196	0.66	0.35-1.26
Links	2.01	1.01-4.00	n = 196	1.97	0.93-4.17
Rechts	0.99	0.48-2.05	n = 196	1.11	0.51-2.39

In Bezug auf die **Verletzungsregion** ist aufgefallen, dass **links** gelegene Verletzungen ebenfalls ein tendenziell höheres Chancenverhältnis für die ALS zeigten. Die OR betrug 2.01 (95% KI: 1.01-4.00) für die nicht adjustierte Berechnung (N=201) und 1.97 (95% KI: 0.93-4.17) nach der Berücksichtigung der Störfaktoren (n = 196).

4 Diskussion

In der vorliegenden explorativen Arbeit werden erstmals in Deutschland die Zusammenhänge zwischen der Amyotrophen Lateralsklerose und Komorbiditäten deskriptiv dargestellt. Im Rahmen einer populationsbasierten Fall-Kontroll Studie wurden Daten von 330 ALS Patienten (w: 41.2%, m: 58.8%) mit 660 gematchten Kontrollen (w: 41.2%, m: 58.8%) aus derselben Wohngegend vergleichend dargestellt. Dabei zeigten sich in multivariaten Analysen unter Berücksichtigung relevanter Störgrößen (Alter, Geschlecht, ALS in der Familienanamnese, Schulabschluss, Raucherstatus) Hinweise auf folgende auffällige Komorbiditätsmuster der ALS im Vergleich zur Kontrollpopulation: Bei Schlaganfall, Depression oder Schlafstörungen war das Chancenverhältnis einer ALS höher. Im Gegensatz dazu war bei Schilddrüsenfunktionsstörungen das Chancenverhältnis einer ALS geringer. Diese Hinweise sollten nun in weiteren, unabhängigen Untersuchungen detailliert weiter untersucht werden, um die Ergebnisse dieser explorativen Arbeit damit dann weiter zu bestätigen oder aber zu verwerfen.

Die in der registerbasierten FKS beobachteten Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert. Dabei werden methodische Aspekte und der Vergleich zur Literatur berücksichtigt.

4.1 Methodische Aspekte - Stärken und Schwächen der Studie

Studiendesign und statistische Auswertung

Die Daten wurden im Rahmen der Rekrutierung für das ALS Register Schwaben prospektiv erhoben. Bei Vollzähligkeit sind bevölkerungsbezogene **Registerdaten** repräsentativ für die Wohnbevölkerung, da die Patienten bei hoher Melderate nicht selektiert werden. Die hohe Güteklasse des ALS Registers Schwaben wird sichergestellt durch standardisierte Arbeitsabläufe, fortlaufendes Anleiten der Mitarbeiter, regelmäßige Überprüfung der Datenqualität und Einhaltung von standardisierten Vorgehensweisen (Standard Operating Procedures) (Nagel et al., 2013), wodurch systematische Fehler minimiert werden. Gleichzeitiger Vor- und Nachteil des Registers ist die Begrenzung auf die Studienregion Schwabens, da die Daten einerseits eine gute Repräsentativität der Bevölkerung darstellen, andererseits auf ein Gebiet beschränkt sind. Somit weist die Studie für einige abgefragte Komorbiditäten (z.B. psychische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen und Verletzungen am Rücken) eine zu geringe Teststärke (Power) auf, sodass Aussagen bezüglich eines Zusammenhangs nicht möglich sind. Somit sollten die oben genannten Komorbiditäten in zukünftigen größeren Studien oder Metaanalysen untersucht werden.

In diesem Zusammenhang wird explizit darauf hingewiesen, dass in der vorgelegten Arbeit ein explorativer Ansatz gewählt wurde, um die Komorbiditätsmuster von ALS Patienten darzustellen und mit einer nach Alter, Geschlecht und Wohnregion gematchten Vergleichspopulation zu vergleichen. Es werden keine vorformulierten Hypothesen getestet, es können aber aus den Ergebnissen spezifische Hypothesen abgeleitet werden, die in nachfolgenden Studien einzeln analysiert werden können.

Die Durchführung einer **Fall-Kontroll Studie**, welche einen der wichtigsten Studientypen der analytischen Epidemiologie darstellt (Nagel et al., 2012), eignet sich insbesondere zur Untersuchung seltener Erkrankungen. Die prospektive Gewinnung von Daten hat den Vorteil der Vollständigkeit an Informationen. Im Gegensatz dazu ist retrospektiv erhobenes Datenmaterial oft lückenhaft (Gearing et al., 2006). Außerdem kann durch das Beobachten eines längeren Zeitraums und durch regelmäßige Nachbeobachtungen der Verlauf einer Erkrankung dokumentiert werden und mögliche Pathomechanismen untersucht werden.

Es muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die Kontrollpopulation der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Wohnbevölkerung möglicherweise eine eingeschränkte Repräsentativität aufweist. Unter anderem könnten die Kontrollen, die an der FKS teilnahmen, gesünder gewesen sein als die durchschnittliche Bevölkerung. Daneben birgt die Selbstselektion die Gefahr, dass Personen mit einer bestimmten Exposition oder einem bestimmten Risikofaktor eher gewillt sind, an einer Studie teilzunehmen, die solche Risikofaktoren identifizieren möchte. Oder aber es nehmen vermehrt gesundheitsbewusste Personen teil, die beispielsweise nicht rauchen. Dieser Umstand würde die Häufigkeit von Rauchern in der Studienpopulation senken (Armon et al., 2009). Dieser Sachverhalt lässt sich in gewisser Weise abschätzen, indem ermittelt wird, wie viele der kontaktierten Kontrollen tatsächlich an der FKS teilgenommen haben (siehe Abschnitt 4.2).

Auch muss die Datenerhebung bei den Komorbiditäten Diabetes mellitus und der Schilddrüsenfunktionsstörung beachtet werden. Hier wurde nicht zwischen dem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, sowie der Hypo- und Hyperthyreose unterschieden. Daraus ergeben sich Einschränkungen bei dem Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.

Da die Exposition bei FKS in der Vergangenheit liegt, können die Erinnerungen der Studienteilnehmer verzerrt sein und systematische Fehler, wie etwa einen Recall Bias, bedingen. Im Rahmen der ALS kann ein Recall Bias auch dadurch zustande kommen, dass sich die Erkrankung u.a. auf die Kognition der Patienten auswirken

kann und somit Vorkommnisse fehlerhaft wiedergegeben werden. Die Problematik des Recall Bias ist, dass durch verzerrte Erinnerungen mögliche Zusammenhänge über- oder unterschätzt werden. Nach Seelen et al. (2014) könne man einem Recall Bias durch Nachfragen bei unschlüssig ausgefüllten Fragebögen begegnen, was in der vorliegenden Arbeit auch Anwendung fand.

Teilnehmerrate, Studiengröße und Matching

Die **Teilnehmerrate** ist ein wichtiger Faktor für die Durchführbarkeit und Realisierbarkeit von Studien (Keeter et al., 2006). Bei der FKS liegt sie unter den Patienten bei etwa 70%, unter den Kontrollen bei 19%. Auch Malek et al. (2013) mit 73.6% und Seelen et al. (2014) mit 83% hatten in Bezug auf die Patienten in etwa dieselbe Teilnehmerrate.

Die **Studiengröße** ist bezogen auf das Studiengebiet relativ groß und sollte als ein Vorteil der vorliegenden Studie angesehen werden. Dies wird durch den Vergleich mit anderen Arbeiten deutlich: Die Studie von Malek et al. (2013) wurde mit 66 Patienten und 66 Kontrollen durchgeführt, die Studie von Grossman et al. (2006) untersuchte jeweils nur 47 Patienten und Kontrollen.

Durch das 1:2 **Häufigkeitsmatching** in dieser Studie wurden jedem Patienten zwei gesunde Kontrollpersonen zugeordnet. Gematcht wurde nach Alter (± 5 Jahre), Geschlecht und Wohnregion. Somit wurden diese Eigenschaften sogleich als mögliche Störfaktoren berücksichtigt. Hinsichtlich des Alters und des Geschlechts konnte eine Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Im Vergleich zu anderen Studien (Seelen et al., 2014), (Körner et al., 2013) wurden in der vorliegenden Arbeit mehr Variablen für das Matching miteinbezogen, wodurch eine höhere Strukturgleichheit von Patienten und Kontrollen ermöglicht werden sollte. In der Studie von Seelen et al. (2014) wurde das Alter und das Geschlecht gematcht, während Körner et al. (2013) nur das Alter für das Matching berücksichtigte.

Fehlende Werte

Fehlende Werte, sogenannte "missing values", können zu erheblichen Fehlern bei der statistischen Auswertung der Daten führen. Eine geringe (im Durchschnitt ca. 46) Anzahl von missing values wurden in der deskriptiven Analyse bei fast allen Komorbiditäten beobachtet. Auch bei der Adjustierung auf mögliche Störfaktoren verliert man eine gewisse Anzahl an Fällen (durchschnittlich ca. 32). Die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ wiesen keine fehlenden Werte auf. Wenn die Odds Ratio nach der Adjustierung nur noch aus einem geringen Teil der ursprünglichen Studienpopulation geschätzt wird, muss dies im Hinblick auf die Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse beachtet werden. Zusammenfassend sind fehlende Werte in der vorliegenden Studie gering, sodass die Ergebnisse nicht maßgeblich verzerrt sein sollten.

4.2 Vergleich des Patientenkollektivs und der Fall-Kontroll Studie mit der Literatur

Vergleich des Patientenkollektivs

In Bezug auf das **Alter** ist das Patientenkollektiv der durchgeführten Studie mit den Daten aus anderen Studien gut vergleichbar.

Das durchschnittliche **Alter bei Erstersymptom** der Patienten der Fall-Kontroll Studie betrug etwa 68 Jahre und ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie um Rosenbohm et al. (2017), die sich auf das ALS Register Schwaben bezieht; Das durchschnittliche Alter bei Erstersymptom der 699 Patienten lag bei 66.6 Jahren.

Das durchschnittliche **Alter bei Diagnose** der Patienten betrug etwa 65 Jahre und lag somit etwas über dem durchschnittlichen Alter einer populationsbasierten Fall-Kontroll Studie aus den Niederlanden, in welcher das durchschnittliche Alter bei 63 Jahren lag (Seelen et al., 2014). Auch Chioa et al. (2013), die die Publikationen der Datenbanken EMBASE und MEDLINE (1995 – 2011) untersuchten, beschrieben

einen Häufigkeitsgipfel zwischen 60 und 75 Jahren.

Die Zeitspanne vom **Erstsymptom bis zum Tod** der Patienten betrug in der vorliegenden Arbeit knapp 25 Monate. Eine Zeitspanne von 20-36 Monaten wird auch in anderen Studien angegeben. Darunter die prospektive, populationsbasierte Arbeit aus Schottland (Chancellor et al., 1993), die Arbeit von Traynor et al. (2000), die sich auf populationsbasierte Registerdaten aus Irland bezieht, und die Studie von Chio et al. (2002), in der prospektive, populationsbasierte Daten aus Italien ausgewertet wurden.

Von der **Festlegung der Diagnose bis zum Tod** vergingen bei den Patienten der registerbasierten FKS durchschnittlich 18 Monate. Ähnliche Ergebnisse wurden von Körner et al. (2013) in einer deutschen Kohortenstudie mit 514 ALS Patienten beschrieben, mit einem mittleren Überleben von 21-31 Monaten.

Ungleichheiten hinsichtlich der Überlebenszeit ergeben sich beispielsweise durch eine unterschiedliche Betreuung der ALS Patienten. Patienten, die in spezialisierten Zentren behandelt werden, erhalten in der Regel eine umfassendere Behandlung als andere Patienten und weisen dadurch eine längere Überlebenszeiten auf. Auch hängt die Überlebenszeit vom Alter der Patienten ab. Patienten mit jüngerem Erkrankungsalter überleben meist länger als Patienten mit Diagnosestellung im höheren Alter. Bei älteren Patienten verläuft die Progression der ALS zudem meist schneller, da es auch bei gesunden, betagten Menschen zu einem gewissen Verlust an Motoneuronen kommt, der durch die ALS zusätzlich verstärkt wird. Eine weitere Ursache für unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeiten kann der Einschluss von lange überlebenden Patienten in die Studie sein.

In Bezug auf die **Erstmanifestation der ALS**, wurde bei der Untersuchung von sechs europäischen prospektiven populationsbasierten ALS Registern von Logros-cino et al. (2010) lediglich zwischen einem bulbären und spinalen Beginn unterschieden. Dabei war der Anteil der Patienten mit bulbärem Beginn (30.1%) mit den Daten der registerbasierten FKS (32%) konsistent. Der Anteil der Patienten mit einem zervikalen Beginn (33% vs. 28.4% in der vorliegenden Studie) und mit einem

lumbosakralen Beginn (37% vs. 33.8% in der vorliegenden Studie) war vergleichbar mit einer Fall-Kontroll Studie (364 ALS Patienten, 392 Kontrollen) aus den Niederlanden (Sutedja et al., 2007). Eine deutliche Differenz zu deren Daten war nur beim thorakalem Beginn zu verzeichnen (10% vs. 3.4% in der vorliegenden Studie). Dies könnte bedingt sein durch Unterschiede in der Einteilung der Krankheitssymptomatik oder der Präsentation anderer Krankheitsphasen.

Vergleich der populationsbasierten Fall-Kontroll Studie

Unter den ALS Patienten ergab sich ein **Geschlechtsverhältnis** männlich zu weiblich von 1.43 : 1. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Arbeit von Körner et al. (2013), einer deutschen Kohortenstudie mit 514 ALS Patienten (Geschlechtsverhältnis = 1.3 : 1). Das Geschlechtsverhältnis ist somit ein Indikator für eine gute repräsentative Zusammensetzung der Patienten in der registerbasierten FKS. Nach der Studie von Rosenbohm et al. (2017), in der 699 ALS Patienten des ALS Registers Schwaben untersucht wurden, ergab sich ein Geschlechtsverhältnis von 1.24 : 1. Auch dort waren Männer häufiger von einer ALS betroffen als Frauen.

Rauchen: Die Teilnehmer der durchgeführten Studie wurden gefragt, ob sie schon einmal in ihrem Leben ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag geraucht haben (oder mindestens 20 Schachteln Zigaretten im Leben). Aufgefallen ist, dass mehr Patienten als Kontrollen angegeben haben, jemals geraucht zu haben (49.1% vs. 47.9%). Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen einer großen Kohortenstudie von Gallo und de Mesquita (2009), in der Daten zu 517 890 Teilnehmern aus verschiedenen europäischen Ländern ausgewertet wurden (57.6% der Patienten vs. 50.3% der Kontrollen). Gesichert ist, dass Rauchen oxidativen Stress verursacht (Greifenberg und Hemschemeier, 2015). Dieser könnte zu einer Schädigung der Motoneurone führen und dadurch die Entstehung einer ALS begünstigen. Der im Vergleich zu der Population von Gallo und de Mesquita (2009) etwas geringere Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen der registerbasierten FKS ist minimal

und liegt womöglich auch an der geringeren Fallzahl und bedingt dadurch, eventuell an einer größeren Zufallsstreuung.

Schulbildung: Sowohl in der Kohorte der vorliegenden Arbeit als auch in der populationsbasierten Fall-Kontroll Studie von Seelen et al. (2014), die in den Niederlanden durchgeführt wurde, weisen die ALS Patienten, verglichen mit den Kontrollen, einen niedrigeren Bildungsstand auf (0.4% hatten keinen Abschluss, 9.0% hatten die Grundschule besucht). Die Vermutung, dass ein geringerer Bildungsstand mit einem höheren Risiko für die ALS assoziiert ist, wurde auch in der Fall-Kontroll Studie von Sutedja et al. (2007) aus den Niederlanden, mit 364 ALS Patienten und 392 Kontrollen, und in einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie aus Italien (Granieri et al., 1988) geäußert. Ein Grund für diesen Zusammenhang könnte die allgemein gesundheitsbewusstere Lebensführung der höheren Bildungsschichten sein und die körperlich weniger belastende Arbeit.

4.3 Komorbiditäten

4.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In der vorliegenden Studienpopulation zeigte sich bei der **Hypertonie** im Vergleich zu den Nicht-Hypertonikern ein um 16% höheres Chancenverhältnis der ALS. Das 95% KI ist aber breit und enthält den Nulleffekt-Wert. Auch in der populationsbasierten Fall-Kontroll Studie von Moreau et al. (2012), welche in Nordfrankreich durchgeführt wurde, waren die ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollen häufiger von einer Hypertonie betroffen (57% der Patienten, 41% der Kontrollen). Möglicherweise, so wird spekuliert, ist die Ursache für einen erhöhten Blutdruck eine verminderte Durchblutung der Motoneurone, sodass eine adäquate Versorgung nur durch einen erhöhten Druck gewährleistet werden kann. Moreau et al. (2012) vermutete, dass sich der Blutdruck als kompensatorische Reaktion auf eine verringerte Sauerstoffzufuhr entwickelt. Eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz der Hypertonie unter den Patienten könnte auch auf das allgemeine Krankheitsverständnis beru-

hen. Patienten sind sich über die Diagnosen oft bewusster als die Kontrollen, so dass manche Kontrollen möglicherweise einen hohen Blutdruck nicht als Krankheit angesehen und somit auch nicht angegeben haben.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist bislang der Zusammenhang zwischen der **Angina Pectoris** und der ALS in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Die Auswertung der vorliegenden Arbeit zeigte ein reduziertes Chancenverhältnis ($OR = 0.54$) für eine ALS (das 95% KI enthält aber den Nulleffekt-Wert). Hier besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, um die Ergebnisse dieser FKS widerlegen oder replizieren zu können.

Die Daten der FKS ergaben für den untersuchten Zusammenhang des **Myokardinfarkts** und der ALS ein 0.76 Mal so großes Chancenverhältnis, an einer ALS zu erkranken, verglichen mit der Population ohne einen Myokardinfarkt. Das 95% KI war aber breit und enthält den Nulleffekt-Wert. Eine vergleichbare populationsbasierte Fall-Kontroll Studie, die in den Niederlanden durchgeführt wurde, fand einen ähnlichen Zusammenhang ($OR = 0.90$ (95% KI: 0.59–1.38), der aber ebenfalls nur andeutungsweise bestand (Seelen et al., 2014). Turner et al. (2012) sehen die kardiovaskuläre Fitness als Risikofaktor der ALS. In der Studie um Turner et al. (2012) wurden die Aufnahmedaten dreier Krankenhäuser in England im Zeitraum von 1963 – 2008 untersucht.

Die **Herzinsuffizienz** zeigte tendenziell ein 19% größeres Chancenverhältnis für eine ALS. Das 95% KI des adjustierten Modells war aber sehr breit und enthält den Nulleffekt-Wert, so dass daraus kein Hinweis auf eine Erhöhung ableitbar ist. Europäische Studien über einen Zusammenhang der ALS und der Herzinsuffizienz bestehen bislang nicht. Aufgrund der zum Teil ähnlichen Symptomatik der ALS und der Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe und Schwäche, ist es für ALS Patienten empfehlenswert, eine regelmäßige kardiologische Untersuchung durchführen zu lassen.

Der Zusammenhang zwischen einem **Schlaganfall** und der ALS wurde in der Literatur bislang kaum beschrieben. In der Auswertung der registerbasierten FKS war das Ereignis eines Schlaganfalls mit einem beinahe vierfach höheren Chan-

cenverhältnis (OR = 3.76) für eine ALS assoziiert. Das 95% KI enthält nicht den Nulleffekt-Wert so dass daraus ein klarer Hinweis für einen Unterschied ableitbar ist. Bei Seelen et al. (2014), der eine vergleichbare populationsbasierte FKS in den Niederlanden durchführte, war ein Zusammenhang nicht existent (OR = 0.99 (95% KI: 0.75–1.08)). Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen könnte, neben der Studiengröße, auch auf Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation beruhen. Beispielsweise war in der Population von Seelen et al. (2014) der Anteil der Patienten mit klinisch sicherer ALS (nach El Escorial), verglichen mit der Population der registerbasierten FKS größer (17.2% zu 7.9%). Außerdem untersuchte Seelen et al. (2014) eine größere Anzahl (722) an ALS Patienten, sodass sich das Chancenverhältnis mit steigender Fallzahl möglicherweise relativiert.

Weiter ist zu beachten, dass nach Seelen et al. (2014) Hinweise für einen schützenden Effekt der kardiovaskulären Erkrankungen im Hinblick auf die ALS bestehen. Da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen ungünstigen Zusammenhang zwischen dem Ereignis eines Schlaganfalls und der ALS suggerieren und bei Seelen et al. (2014) ein Zusammenhang fraglich ist, ist es möglicherweise ungünstig, Erkrankungen in Gruppen zusammenzufassen und gemeinsam zu betrachten. Besser erscheint es, jede Erkrankung einzeln zu erfassen, so wie es in der vorliegenden Arbeit getan wurde.

Kardiovaskuläre Erkrankungen als Krankheitsgruppe

Durch die konditionale logistische Regressionsanalyse zeigte sich, im Vergleich zu keinen kardiovaskulären Erkrankungen, ein 13% höheres Chancenverhältnis. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine populationsbasierte Fall-Kontroll Studie mit mehr als 368.000 Studienteilnehmern aus Dänemark, deren Untersuchungen aufzeigten, dass kardiovaskuläre Erkrankungen (OR = 1.12 (95% KI: 1.01–1.24)) und die koronare Herzkrankheit (OR = 1.14 (95% KI: 0.99–1.31)) mit der Diagnose einer ALS assoziiert seien (Kioumourtzoglou et al., 2015). Im Gegensatz dazu geht Turner et al. (2012) davon aus, dass ALS Patienten häufiger ein besseres kardiovaskuläres Leis-

tungsvermögen haben als die Kontrollgruppe. Dies wurde anhand zweier Datensätze zu Klinikaufnahmen in England untersucht. Auch in der Kohorte einer populationsbasierten Fall-Kontroll Studie aus den Niederlanden (Seelen et al., 2014) war die Häufigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen unter den ALS Patienten geringer.

Abweichende Ergebnisse könnten darauf beruhen, dass nicht dieselben Erkrankungen in die Krankheitsgruppen aufgenommen wurden. In der Arbeit von Seelen et al. (2014) wurden beispielsweise Diabetes, Hypercholesterinämie und die periphere arterielle Verschlusskrankheit zu den kardiovaskulären Erkrankungen gezählt. Diese Erkrankungen wurden in der vorliegenden registerbasierten FKS nicht den kardiovaskulären Erkrankungen zugeordnet. Darüber hinaus ergab die Untersuchung des Schlaganfalls ein etwa vierfach erhöhtes Chancenverhältnis für die ALS. Da Seelen et al. (2014) mit einer größeren Studienpopulation eine adjOR von 0.99 beschrieb, könnte das Ergebnis der registerbasierten FKS durch eine zu kleine Fallzahl verzerrt worden sein und sollten mit einer größeren Studienpopulation wiederholt werden.

4.3.2 Metabolische Erkrankungen

Diabetes Mellitus zeigte bei ALS Patienten ein geringeres Chancenverhältnis (OR = 0.89) im Vergleich zu der Kontrollpopulation. Das 95% KI ist aber breit und enthält den Nulleffekt-Wert. Auch Seelen et al. (2014) kam zu ähnlichen Ergebnissen (OR = 0.72 (95% KI: 0.51–1.01)). Eine retrospektive Studie aus den USA (Jawaid et al., 2010) kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Diabetes Mellitus später an einer ALS erkrankten (60.3 vs. 56.3 Jahre) und eine längere Überlebenszeit hatten (3.6 vs. 3.0 Jahre) als die Vergleichspopulation der ALS Patienten ohne Diabetes Mellitus. Dies untermauert die Ergebnisse der vorliegenden Studie. In der registerbasierten FKS wurde nicht zwischen dem Typ-1-Diabetes und dem Typ-2-Diabetes unterschieden, wodurch sich Einschränkungen bezüglich der Interpretation der Ergebnisse ergeben. Es wurde davon ausgegangen, dass der Typ-2-Diabetes in der Studienpopulation Schwabens überwiegt. In zukünftigen Studien sollten beide Ty-

pen des Diabetes getrennt erfasst werden und auf die Schwere des Diabetes eingegangen werden.

Erhöhte Blutfette waren im Vergleich zu normwertigen Blutfetten mit einem 0.94 Mal so großen Chancenverhältnis für eine ALS assoziiert. Das 95% KI enthält allerdings den Nulleffekt-Wert. Mit 32.7% der Patienten waren diese etwas weniger häufig von erhöhten Blutfettwerten betroffen als die Kontrollen (35.9%). Dorst et al. (2011) untersuchten in ihrer Studie 488 ALS Patienten und kamen mit 37.9% von erhöhten Blutfetten betroffenen Patienten etwa auf die selben Werte. Dupuis et al. (2011) haben publizierte Artikel zwischen Januar 1960 und September 2010 ausgewertet und gehen in ihrem Review von erhöhten Cholesterinwerten im Blut der ALS Patienten aus. Ebenso war in der Fall-Kontroll Studie von Dupuis et al. (2008) mit 369 Patienten und 286 Kontrollen, die in Frankreich durchgeführt wurde, der Plasmaspiegel an Gesamtcholesterin bei den ALS Patienten im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Dass in der vorliegenden Fall-Kontroll Studie etwas weniger ALS Patienten (32.7%) von erhöhten Blutfetten betroffen waren als Kontrollen (35.9%), könnte folgende Ursachen haben: Zum einen ist es möglich, dass die Populationen an Patienten und Kontrollen anders zusammengesetzt waren, zum anderen könnten andere Lebensweisen mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten dafür verantwortlich sein. Wenn erhöhte Blutfette die Prognose der ALS Patienten verbessern, sollte in der Behandlung viel Wert auf eine fettreiche Ernährung gelegt und der Einsatz von Lipidsenkern kritisch abgewogen werden. Nach einer französischen experimentellen Studie mit transgenen Mäusen von Dupuis et al. (2004) führte eine fettreiche Ernährung zu verlängerten Überlebenszeiten der Tiere und wirkte neuroprotektiv. Möglicherweise gilt dies auch für ALS Patienten. Auch Dorst et al. (2013) kam zu dem Schluss, dass hoch kalorische Nahrungsergänzungen als zusätzliche Therapieoption für ALS Patienten in Betracht gezogen werden könnten.

Zusammenfassend scheint die ALS mit verschiedenen Beeinträchtigungen des Energiehaushalts in Verbindung zu stehen. Weitere Untersuchungen sollten ana-

lysieren, inwiefern das Outcome der ALS durch die Beeinflussung metabolischer Parameter verbessert werden kann. Ärzte und Patienten sollten über den Einfluss metabolischer Faktoren aufgeklärt werden und das Eingreifen in metabolische Vorgänge als möglicher Therapieansatz erprobt werden. Die Studie um Lindauer et al. (2013), für die ALS Patienten aus Ulm rekrutiert wurden, kam zu dem Schluss, dass nicht nur der Energiehaushalt sondern sogar die Fettverteilung bei ALS Patienten verändert sei. Laut Lindauer et al. (2013) weisen ALS Patienten im Vergleich zu Kontrollen einen höheren Anteil an visceralem Fettgewebe auf.

4.3.3 Andere Komorbiditäten

Bei der **Schilddrüsenfunktionsstörung** zeigte sich ein geringeres Chancenverhältnis der ALS ($OR = 0.58$), wobei das 95% KI nicht den Nulleffekt-Wert enthält. Auch in der Kohorte der retrospektiven Arbeit von Rodriguez et al. (2003) waren ALS Patienten kaum von einer Schilddrüsenfunktionsstörung betroffen. Von 41 Patienten hatte keiner eine Hyperthyreose und nur zwei litten an einer latenten Hypothyreose. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie kam Ilzecka und Stelmasiak (2003) zu dem Schluss, dass kein Unterschied zwischen den Hormonspiegeln von Patienten und Kontrollen bestehe. Diese Diskrepanz zu den Ergebnissen der FKS könnte durch geographische Gegebenheiten bedingt sein. Schwaben zählt zu den Jodmangelgebieten; deshalb ist es hier wahrscheinlicher, eine größere Anzahl an Studienteilnehmern mit einer Störung der Schilddrüsenfunktion zu rekrutieren und Unterschiede zwischen den Kohorten festzustellen als in anderen Gegenden. Eine denkbare Verzerrung der Ergebnisse der vorliegenden Studie ergibt sich aus den Symptomen der Hypothyreose, wie der Muskelschwäche und Kraftlosigkeit, die die Initialsymptome der ALS verdecken und zur Verzögerung der Diagnose führen könnten.

Nach aktuellem Wissensstand existieren bislang keine Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen **Tinnitus** und der ALS. Die Studienergebnisse der registerbasierten FKS deuten auf keinen Zusammenhang zwischen einem Tinnitus

und der ALS hin. In der Arbeit von Round und Keane (1988) wurde der Tinnitus im Rahmen einer Untersuchung zu Symptomen bei erhöhtem intrakraniell Druck als Zeichen eines solchen beschrieben. Wenn Nervengewebe zu Grunde geht, entstehen Ödeme. Diese könnten für einen erhöhten Hirndruck verantwortlich sein und potenziell Tinnitus zur Folge haben, sodass eine Assoziation an sich theoretisch möglich erscheint.

Bei der **Depression** war das Chancenverhältnis der ALS um 77% erhöht (das 95% KI enthält nicht den Nulleffekt-Wert). An dieser Stelle muss berücksichtigt werden, dass bei der Erfassung der Daten nicht unterschieden wurde, ob die Depression vor oder nach der Diagnose einer ALS aufgetreten ist. Somit kann nicht unterschieden werden, ob die Depression aufgrund der Diagnose der ALS aufgetreten ist, oder bereits vor der ALS bestanden hat. Nach einer Studie aus Ulm, die die Affektlage und Lebensqualität von ALS Patienten im Verlauf der Erkrankung untersuchte, zeigten 28% der Patienten depressive Symptome (Lule et al., 2008a). Zu beachten ist, dass in der erwähnten Studie die depressive Symptomatik nach der Diagnose der ALS, mithilfe des ALS-Depressions-Inventar (ADI-12), erfasst wurde. In der Studie von Rabkin et al. (2005), New York, wurden ALS Patienten monatlich hinsichtlich einer Depression untersucht. Bei 16% der Untersuchungen wurden depressive Symptome festgestellt. Erfasst wurde die Depression anhand des "Patient Health Questionnaire", mit dem die DSM-IV Kriterien abgefragt werden. Darüber hinaus kommt Rabkin et al. (2005) zu dem Schluss, dass schwere Depressionen auch im Endstadium der Erkrankung selten seien und depressive Symptome im Verlauf der ALS nicht generell zunehmen würden.

Lule et al. (2008b) beschreibt, dass bei den ALS Patienten kein Zusammenhang von depressiver Symptomatik und dem Ausmaß körperlicher Beeinträchtigung gefunden wurde. Dieses Erkenntnis wird untermauert durch das unterschiedliche Einschätzen der Lebensqualität von Erkrankten und Beobachtern. Ein ALS Patient kann durchaus eine hohe Lebensqualität haben, auch wenn man dies als Außenstehender anders einschätzen würde (Trail et al., 2003). Somit ist es nicht richtig, mögli-

che depressive Symptome als normale Begleiterscheinung der ALS hinzunehmen. Gründe für den, im Vergleich zu (Lule et al., 2008a), (28%), relativ geringen Anteil an depressiven Patienten (15%) in der registerbasierten FKS in Schwaben könnten folgende sein: Möglicherweise haben einige Patienten ihre psychische Erkrankung aus Scham nicht angegeben oder die Depression hatte Einfluss auf die Bereitschaft zur Studienteilnahme, sodass depressive Patienten eher nicht teilgenommen haben und somit nicht erfasst werden konnten.

Die **Schlafapnoe** war, im Vergleich zu Personen ohne Schlafapnoe, mit einem 52% erhöhten Chancenverhältnis für eine ALS assoziiert (das 95% KI enthält den Nulleffekt-Wert). Schlafapnoen kamen bei 30 von 330 Patienten vor, in einer Kohortenstudie aus Frankreich von Arnulf et al. (2000) litten zwei von 13 Patienten an Schlafapnoen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen von Arnulf et al. (2000) war die Schlafapnoe in der englischen Population der Kohortenstudie von Lyall et al. (2001) deutlich geringer. Von 28 Patienten hatte keiner eine signifikante obstruktive Apnoe, 23 hatten aber eine milde schlafbezogene Atmungsstörung. Schlafapnoen können in Störungen des Hirnstamms ihren Ursprung haben oder durch neuromuskuläre Beeinträchtigungen entstehen. Nach Ferguson et al. (1996), der schlafbezogene Atmungsstörungen bei ALS Patienten in Kanada untersuchte, wird wohl bei ALS Patienten mit bulbärem Beginn der Symptomatik die Muskulatur zum Offenhalten der oberen Atemwege mit der Zeit zu schwach. Dies resultiert in einer obstruktiven Apnoe. Die abweichenden Ergebnisse könnten durch den unterschiedlichen Anteil an ALS Patienten mit bulbärem Beginn der Symptomatik in der Kohortenstudie von Lyall et al. (2001) (19.8%) und der registerbasierten FKS in Schwaben (32.4%) begründet sein.

Bei der **Gicht** zeigte sich tendenziell kein Hinweis auf ein erhöhtes Chancenverhältnis für eine ALS im Vergleich zu Personen ohne Gicht (das 95% KI enthält den Nulleffekt-Wert). In der aktuellen Literatur ist bislang der Zusammenhang zwischen der ALS und der Gicht nicht untersucht worden. Es bestehen lediglich Untersuchungen der Beziehung zwischen der ALS und einer Hyperurikämie. Da die Hyperurik-

ämie „nur“ einen Risikofaktor der Gicht darstellt, können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht mit der Literatur verglichen werden. Biologisch plausibel wäre eine neuroprotektive Funktion der Harnsäure, da die Harnsäure nach Abraham und Drory (2014) ein wichtiges Antioxidans im Blut darstelle.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der ALS und der **Migräne** bestehen unseres Wissens nach noch keine Studien. In der Population der registerbasierten FKS zeigte sich tendenziell ein geringeres Chancenverhältnis für eine ALS (OR = 0.83). Das 95% KI enthält den Nulleffekt-Wert. Ob die Migräne die Entstehung der ALS beeinflusst, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Zu Kopfschmerzen im Allgemeinen wird von einer Studien aus München beschrieben, dass morgendlich auftretende Kopfschmerzen ein Symptom der chronischen Hypoventilation bei ALS Patienten darstellten (Kaub-Wittermer et al., 2003). Diese Studie beschäftigte sich mit beatmeten ALS Patienten. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse nur bedingt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar sind, da in der registerbasierten FKS explizit nach der Migräne gefragt wurde und nicht allgemein nach Kopfscherzen.

Bei **Krebserkrankungen** zeigte sich tendenziell ein um 15% größeres Chancenverhältnis für eine ALS. Das 95% KI enthält den Nulleffekt-Wert. Andere Studien kamen zu einem ähnlichem Schluss, dass im Allgemeinen kein Zusammenhang zwischen Krebs und der ALS bestünde. Darunter die retrospektive Arbeit von Fois et al. (2010) aus Südeuropa, eine Studie aus den USA, die sich auf Daten von 16 populations-basierten Krebsregistern bezieht (Freedman et al., 2013) und einer schwedischen Fall-Kontroll Studie mit 5481 ALS Patienten und 27,405 Kontrollen (Fang et al., 2013). Bezüglich der Verteilung der Krebsanamnese unter den Patienten und Kontrollen stimmten die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Resultaten von Fang et al. (2013) überein. In beiden Studien waren etwa gleich viele Patienten wie Kontrollen von einer Krebserkrankung betroffen. G Logroscino (2014) beschreibt, dass in Hinblick auf die Pathogenese keine Parallelen zwischen Krebserkrankungen und der ALS bestehen.

Bei **Parkinson, Multiple Sklerose, Meningitis, Hirnblutungen, Raumforderungen und Gefäßveränderungen im Gehirn** war die Fallzahl zu gering, um Berechnungen durchführen zu können. Aussagen, die auf geringen Fallzahlen beruhen, sind unzuverlässig, können aber als Hinweise für zukünftige Studien genutzt werden. Hier ist es nötig, Daten zu poolen und Metaanalysen durchzuführen, um mögliche Assoziationen bei steigenden Fallzahlen zu erforschen.

Schlafstörungen

Die Probanden der vorliegenden Studie wurden zu Problemen beim **Ein- und Durchschlafen** befragt. Zusätzlich wurden die Angaben zusammengefasst zu **Schlafstörungen**, um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erleichtern. Das Chancenverhältnis für eine ALS war bei Vorhandensein von Schlafstörungen um 81% erhöht. Das 95% KI enthält nicht den Nulleffekt-Wert.

Die beschriebenen Schlussfolgerungen in der vorhandenen Literatur stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der FKS in Schwaben überein. Ahmed et al. (2016) hielt in einem Review über die klinischen Merkmale der respiratorischen Dysfunktion und dem Schlaf bei ALS Patienten, Schlafstörungen bei ALS Patienten für häufig und diskutierte sie als mögliche Frühmanifestation der Erkrankung. Auch seien Schlafstörungen möglicherweise ein Vorbote einer respiratorischen Insuffizienz. Dies mutmaßte Lyall et al. (2001), da die Mehrzahl der Patienten der englischen Kohortenstudie an schlafbezogenen Atmungsstörungen litt (23 von 28 Patienten). Arnulf et al. (2000) kam nach der Untersuchung einer Kohortenstudie in Frankreich zu der Erkenntnis, dass unter den inspiratorischen Muskeln nur das Diaphragma während des REM-Schlafes aktiv sei. Somit ergebe sich ein besonders hohes Risiko für Apnoe Phasen während des REM-Schlafs der ALS Patienten (n=21).

Ein **unausgeruhtes Aufwachen am Morgen** führte in der untersuchten Population zu einer Verdoppelung der OR (OR = 2.11), das 95% KI enthält nicht den Nulleffekt-Wert. Auch Vrijsen et al. (2015) stellte in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 24 ALS Patienten fest, dass ein erheblicher Anteil der Patienten

(51%) am Morgen nicht ausgeruht aufwache. Eine mögliche Erklärung für gehäufte Schlafstörungen unter ALS Patienten könnte die zunehmende Schwäche der inspiratorischen Muskulatur sein. Die Arbeit von Lyall et al. (2001) ist konsistent mit dieser Theorie und beschreibt die inspiratorische Muskulatur als den wichtigsten Einflussfaktor der Schlafstörungen. Schlafstörungen könnten sich bereits sehr früh im Krankheitsverlauf manifestieren, aber nicht diagnostiziert werden, da zunächst das Augenmerk auf andere Symptome gelegt wird und langsame Veränderungen des Schlafverhaltens nicht sofort auffallen. Weitere Auslöser der Ein- und Durchschlafstörungen könnten Komorbiditäten wie die Depression, Angststörungen, Muskelkrämpfe und Störungen der Schilddrüsenhormone sein. Es muss an dieser Stelle beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine Polysomnographie durchgeführt wurde und die Daten auf Selbstangaben beruhen.

4.4 Verletzungen

Der Großteil der Studienpopulation hatte laut den Selbstangaben schon einmal eine **medizinisch zu behandelnde Verletzung**. Betroffen waren 76.3% der ALS Patienten und 82.2% der Kontrollen. Im Vergleich zu der Fall-Kontroll Studie von Pupillo et al. (2012), die in Italien durchgeführt wurde, waren in der vorliegenden Arbeit relativ viele Patienten und Kontrollen von Verletzungen betroffen. Bei Pupillo et al. (2012) hatten 59.7% der 377 ALS Patienten und 49.1% der 754 Kontrollen schon einmal eine medizinisch zu behandelnde Verletzung. Der höhere Prozentsatz an Verletzungen in der vorliegenden Fall-Kontroll Studie könnte durch die Selbstangaben der Studienteilnehmer zustande gekommen sein. Menschen versuchen, einen Grund für Erkrankungen zu finden. Wenn nun spekuliert wird, dass Verletzungen mit der ALS in Verbindung stehen könnten, dann ist es wahrscheinlich, dass auch milde oder belanglose Verletzungen angegeben werden und somit ein verzerrtes Bild über den Zusammenhang zur ALS resultiert. In nachfolgenden Arbeiten sollte eine Schwelle für die Verletzungsschwere definiert werden, um die Angabe von Bagatelverletzungen zu vermeiden. Da nur sehr wenige Patienten und Kontrollen

(n=22) Verletzungen am Rücken angegeben haben, sind die Ergebnisse nicht weiter verwertbar. Mögliche Zusammenhänge sollten in größeren Studien untersucht werden.

Kopfverletzungen zeigten in dieser Arbeit ein kaum verändertes Chancenverhältnis für die Erkrankung einer ALS (OR im adjustierten Modell = 0.98). Auch dies könnte der geringen Fallzahl geschuldet sein und sollte in größeren Studien weiter untersucht werden. Die Arbeit um Rosenbohm et al. (2014) beschäftigte sich mit 18 Patienten des ALS Registers Schwaben, die eine Verletzung des Motorkortex aufwiesen. Die Läsionen traten 8-42 Jahre vor den Erstsymptomen der ALS auf. Rosenbohm et al. (2014) kamen zu dem Ergebnis, dass bei 15 der 18 Patienten die Erstsymptome der ALS in der Körperregion begonnen haben, die den Kortexarealen entspricht. So vermuten die Autoren, dass Läsionen des Motorkortex einerseits ein Auslöser der ALS sein könnten und andererseits die Region des Erstsymptoms bestimmen könnten. Nach der Studie von Johnson et al. (2013), in der 52 ALS Patienten und 44 Kontrollen untersucht wurden, könne eine traumatische Verletzung des Gehirns zu Neurodegeneration führen. Die Autoren vermuten, dass bereits ein einziges traumatisches Ereignis des Gehirns zu Entzündungsprozessen und Degeneration der weißen Substanz führt.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei einer abschließenden Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse kann folgendes festgehalten werden: Vergleicht man die ALS Patienten mit den populationsbasierten Kontrollen, ergeben sich Hinweise, dass das Chancenverhältnis für eine ALS bei Vorliegen bzw. Anamnese von Schlaganfall, Depression und Schlafstörungen erhöht sein könnte. Bei Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist das Chancenverhältnis einer ALS erniedrigt. Für die anderen untersuchten Komorbiditäten ergaben sich keine deutlichen Hinweise, da das jeweilige 95% KI den Nulleffekt-Wert enthielt. Zu beachten ist, dass sich diese Ergebnisse lediglich auf die untersuchte Studienpopulation beziehen und explorativer Natur sind.

Die Erkenntnisse bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und der Methodik des Vergleichs mit Ergebnissen anderer Arbeiten über kardiovaskuläre Erkrankungen sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Es ist nicht sinnvoll, nur zusammengefasste Erkrankungsgruppen zu untersuchen, da gegenteilige Effekte der einzelnen Erkrankungen sich ausgleichen könnten und in Folge keine Aussagen bezüglich eines Zusammenhangs möglich wären. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss darauf geachtet werden, dass auch eine Interaktion zwischen den Folgen der Komorbiditäten die Entstehung der ALS begünstigen könnte.

Aufgrund der Ergebnisse zu erhöhten Blutfettwerten in dieser Fall-Kontroll Studie sowie in anderen Studien (Dorst et al. (2013), Dupuis et al. (2004)) könnte es für die ALS Patienten von Vorteil sein, spezielle hoch kalorische Ernährungspläne in die bisherige Therapie zu integrieren.

Die Untersuchung der Komorbiditäten der ALS steht erst am Anfang, sodass weitere Studien von hoher Wichtigkeit sind, auch um die vorliegenden Ergebnisse zu replizieren. Durch das breit gefächerte Spektrum an abgefragten Komorbiditäten ist es zudem möglich und wünschenswert, neue Hypothesen bezüglich der Ätiologie der ALS zu formulieren und gezielt zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine chronisch degenerative Motoneuro-
nerkrankung und endet meist 2-5 Jahre nach Beginn der Symptome mit dem Tod.
Ihre Pathogenese ist bislang unklar. Ziel der vorliegenden explorativen Arbeit ist es,
Komorbiditätsmuster bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose deskriptiv dar-
zustellen und mit einer populationsbasierten Kontrollpopulation zu vergleichen. Aus
diesen Komorbiditätsmustern lassen sich dann Hypothesen ableiten, die in nachfol-
genden Arbeiten gezielt untersucht werden sollten.

Die vorliegende Studie stellt die erste populationsbasierte Fall-Kontroll Studie
Deutschlands dar und nimmt Bezug auf das größte deutsche ALS Register, welches
von der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof.
Dr. Albert C. Ludolph) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Me-
dizinische Biometrie der Universität Ulm (Institutsdirektor: Prof. Dr. Dietrich Rothen-
bacher) und in Kooperation mit neurologischen Kliniken und niedergelassenen Neu-
rologen des Zielgebiets Schwaben durchgeführt wird. Der explorative Ansatz dieser
Arbeit ist von entscheidender Bedeutung, um die Komorbiditäten der ALS, bezogen
auf die Region Schwaben, erstmals einschätzen zu können. Zu einigen abgefrag-
ten Komorbiditäten (Angina Pectoris, Schlaganfall, Tinnitus, Gicht und Migräne) stellt
die Untersuchung dieser registerbasierten Fall-Kontroll Studie in Schwaben eine der
ersten weltweit dar. Um eine Vergleichbarkeit zu internationalen Studien sicherzu-
stellen, erfolgte die Diagnose der ALS nach den revidierten El Escorial Kriterien.
Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Statistical Analysis Software
(SAS) Version 9.3 durchgeführt. Die multivariate Analyse von 330 ALS Fällen und

660 gematchten Kontrollpersonen zeigte folgende auffällige Komorbiditätsmuster: das Chancenverhältnis der ALS war bei Schlaganfall, Depression und Schlafstörungen erhöht. Im Gegensatz dazu war das Chancenverhältnis der ALS beim Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung geringer.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Fall-Kontroll Studie bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen sollten in zukünftigen Studien alle Komorbiditäten einzeln untersucht und keine übergreifenden Krankheitsgruppen gebildet werden. Gegenteilige Effekte einzelner Komorbiditäten können sich gegenseitig aufheben und somit zu verzerrten Resultaten führen. Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse muss auch eine mögliche Interaktion zwischen verschiedenen Komorbiditäten berücksichtigt werden, welche die Entstehung der ALS begünstigen könnte.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass einige Komorbiditätsmuster der Amyotrophen Lateralsklerose deskriptiv dargestellt werden konnten. Zusätzlich bildet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Grundstein für weitere Studien, da gezielt die Komorbiditäten untersucht werden können, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Assoziation mit der ALS aufweisen. Für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind weitere Belege nötig, wobei die Aussagekraft zukünftiger Studien durch Metaanalysen und gepoolte Daten verbessert werden kann.

Da die ALS bislang als unheilbar gilt, ist es von hoher Wichtigkeit effektive therapeutische Möglichkeiten aufzudecken. Hierzu ist die Entschlüsselung ihrer Ursache von oberster Priorität. Die Bemühungen der Forschung auf diesem Gebiet wurden in den letzten Jahren verstärkt, sodass die Hoffnung bleibt, eine die Progression aufhaltende, effektive Therapie in der nächsten Zeit entwickeln zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham A. und Drory V.E. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*, 261: 1133–1138, 2014.
2. Ahmed R.M., Newcombe R.E., Piper A.J., Lewis S.J., Yee B.J., Kiernan M.C. und Grunstein R.R. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev*, 26: 33–42, 2016.
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. Armon C., MD und MHS. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 17: 1693–1698, 2009.
5. Armon C., MD, MSc, Chair M. und Harofeh A. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Medscape, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1170097-overview> [Accessed: 02.01.2016].
6. Arnulf I., Similowski T., Salachas F., Garma L., Mehiri S., Attali V., Behin-Bellhesen V., Meininger V. und Derenne J. Sleep Disorders and Diaphragmatic Function in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 849–856, 2000.
7. Azzouz M., Ralph G., Storkebaum E., Walmsley L., Mitrophanous K., Kingsman S., Carmeliet P. und Mazarakis N. VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature*, 27: 413–417, 2004.
8. Brooks B., Miller R., Swash M. und Munsat T. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler and Other Motor Neuron Disord*, 1: 293–299, 2000.
9. Brown R.H. und Robberecht W. Amyotrophic Lateral Sclerosis: pathogenesis. *Semin Neurol.*, 21: 131–139, 2001.
10. Chancellor A.M., Slattery J.M., Fraser H., Swingler R.J., Holloway S.M. und Warlow C.P. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol*, 240: 339–346, 1993.

11. Chio A., Logroscino G., Hardiman O., Swingler R., Mitchell D., Beghi E., Traynor B.G. und Consortium E. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Sclerosis*, 10: 310–323, 2009.
12. Chio A., Logroscino G., Traynor B., Collins J., Simeone J., Goldstein L., und White L. Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *Neuroepidemiology*, 41: 118–130, 2013.
13. Chio A., Mora G., Leone M., Mazzini L., Cocito D., Giordana M., Bottacchi E., Mutani R., Piemonte und d'Aosta Register for ALS. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*, 59: 99–103, 2002.
14. Chio A., Logroscino G., Traynor B., Collins J., Simeone J., Goldstein L. und White L. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*, 41: 118–130, 2013.
15. Dengler R., Ludolph A.C. und Zierz S. Amyotrophe Lateralsklerose; 25 Tabellen. Geschichte der amyotrophen Lateralsklerose 1–5, Epidemiologie 5–11, 2000.
16. Dorst J., Cypionka J. und Ludolph A.C. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective interventional study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14: 533–536, 2013.
17. Dorst J., Kuhnlein P., und J Kassubek C.H., Sperfeld A.D. und Ludolph A.C. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 258: 613–617, 2011.
18. Dupuis L., Corcia P., Fergani A., Aquilar J.G.D., Bonnefont-Rousselot D., Bittar R., Seilhean D., Hauw J., Lacomblez L., Loeffler J. und Meininger V. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 70: 1004–1009, 2008.
19. Dupuis L., Oudart H., de Aguilar F.R.J.G. und Loeffler J. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 11159–11164, 2004.
20. Dupuis L., Pradat P. und Loeffler A.L.J. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 10: 75–82, 2011.
21. Erbguth F., Grehl T., Hahn J., Hecht M., Jaspert-Grehl A., Kieser C., Maihöfner C., Meyding-Lamadé U., Neuberger J., Radenbach K., Ruck T., Tegenthoff M., Tröscher-Weber R., Wiendl H. und Wiltfang J. Checkliste Neurologie. Motorische Degeneration 513–517, 2016.
22. Fang F., Al-Chalabi A., Ronnevi L.O., Turner M.R., Wirdefeldt K., Kamel F. und Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis and cancer: A register-based study in Sweden. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14: 362–368, 2013.

23. Ferguson K.A., Strong M.J., Ahmad D. und George C.F.P. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*, 110: 664–669, 1996.
24. Fois A., Wotton C., Yeates D., Turner M. und Goldacre M. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 215–221, 2010.
25. Forsgren L., Almay B.G.L. und Wall S. Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68: 20–29, 1983.
26. Freedman D., Curtis R., Daugherty S., Goedert J., Kuncel R. und Tucker M. The association between cancer and amyotrophic lateral sclerosis. *Cancer Causes Control*, 24: 55–60, 2013.
27. Logroscino A.C.L. Amyotrophic lateral sclerosis: new ideas from cancer. *The Lancet Neurology*, 1067–1068, 2014.
28. Gallo V. und de Mesquita H.B. Smoking and Risk for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Analysis of the EPIC Cohort. *Ann Neurol*, 65: 378–385, 2009.
29. Gearing R.E., Irfan P.M., Mian A., Barber M.F.J. und Ickowicz P.A. A Methodology for Conducting Retrospective Chart Review Research in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 15: 126–134, 2006.
30. Granieri E., Carreras M., R R.T., Paolino E., Tralli G., Eleopra R. und Serra G. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964 –1982. *Neurology*, 38: 1604–1608, 1988.
31. Greifenberg S. und Hemschemeier S. *ChemGaroo*. Medscape, 2015. <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/16/im/antioxsys/antioxsys.vlu/Page/vsc/de/ch/16/im/antioxsys/rauchen.vscml.html> [Accessed: 20.03.2015].
32. Grossman A.B., Levin B.E. und Bradley W.G. Premorbid personality characteristics of patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*, 7: 27–31, 2006.
33. Hardiman O., Berg L.H.V.D. und Kiernan M.C. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 7: 639–649, 2011.
34. Ilzecka J. und Stelmasiak Z. Thyroid function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*, 58: 343–437, 2003.
35. IPAQ. INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE. Oktober, 2002. http://www.sdp.univ.fvg.it/sites/default/files/IPAQ_English_self-admin_long.pdf [Accessed: 13.04.2015].
36. Jawaid A., Salamone A.R., Strutt A.M., Murthy S.B., Wheaton M., McDowell E.J., Simpson E., Appel S.H., York M.K. und Schulz P.E. ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *Eur J Neurol*, 17: 733–739, 2010.

37. Johnson V.E., Stewart J.E., Begbie F.D., Trojanowski J.Q., Smith D.H. und Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*, 136: 28–42, 2013.
38. Kaub-Wittermer D., von Steinbüchel N., Wasner M., Laier-Groeneveld G. und Borasio G.D. Quality of Life and Psychosocial Issues in Ventilated Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Caregivers. *J Pain Symptom Manage*, 26: 890–896, 2003.
39. Keeter S., Kennedy C., Dimock M., Best J. und Craighill P. Gauging the Impact of Growing Nonresponse on Estimates from a National RDD Telephone Survey. *Public Opinion Quarterly*, 70: 759–779, 2006.
40. Kioumourtzoglou M.A., Seals R., Gredal O., Hansen J. und Weisskopf M. Cardiovascular Disease And Diagnosis Of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. *Neurology*, 84: 140, 2015.
41. Körner S., Dengler R. und Petri S. Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr*, 12: 124–128, 2011.
42. Körner S., Kollewe K., Ilsemann J., Müller-Heine A., Dengler R., Krampfl K. und Petri S. Prevalence and Prognostic Impact of Comorbidities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol*, 20: 647–654, 2013.
43. Lindauer E., Dupuis L., Muller H.P., Neumann H., Ludolph A.C. und Kassubek J. Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE*, 8: 1–7, 2013.
44. Logroscino G., Traynor B.J., Hardiman O., Chio A., Mitchell D., Millul R.J.S.A., Benn E. und Eurlis E.B. Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 385–390, 2010.
45. Ludolph A.C. Therapeutische Konzepte bei der Amyotrophen Lateral Sklerose (ALS). *Drug Res*, 63: 21–21, 2013.
46. Ludolph A.C. Frontotemporal degeneration in ALS - clinical variants and limits. *Eur J Neurol*, 21: 723–723, 2014.
47. Ludolph A.C., Bendotti C., Blaugrund E., Chio A., Greensmith L., Loeffler J.P., Mead R., Niessen H.G., Petri S., Pradat P.F., Robberecht W., Ruegg M., Schwalensto B., Stiller D., Berg L.V.D., Vieira F. und Horsten S.V. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler*, 11: 38–45, 2010.
48. Ludolph A.C., Brettschneider J. und Weishaupt J.H. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 25: 530–535, 2012.
49. Ludolph A.C., Dory V., Hardiman O., Nakano I., Ravits J., Robberecht W. und the WFN Research Group on ALS/MND J.S.F. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 16: 291–292, 2015.

50. Lule D., Häcker S., Ludolph A., Birbaumer N. und Kübler A. Depression and Quality of Life in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dtsch Arztebl Int*, 105: 397–403, 2008a.
51. Lule D., Häcker S., Ludolph A., Birbaumer N. und Kübler A. Depression and Quality of Life in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dtsch Arztebl Int*, 105: 397–403, 2008b.
52. Lyall R.A., Donaldson N., Polkey M.I., Leigh P.N. und Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 124: 2000–2013, 2001.
53. Malek A., Barchowsky A., Bowser R., Heiman-Patterson T., Lacomis D., Rana S., Youk A., Stickler D., Lackland D. und Talbott E. Environmental and Occupational Risk Factors for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study. *Neurodegener Dis*, 14: 31–38, 2013.
54. Meyer T. Genetik der Amyotrophen Lateralsklerose. *Management of Neuromuscular Diseases, ARCIS*, 34: 1–12, 2007.
55. Moreau C., Brunaud-Danel V., Dallongeville J., Duhamel A., Laurier-Grymonprez L., de Reuck J., Wiart A.C., Perez T., Richard F., Amouyel P., Bordet R., Defebvre L., Destee A. und Devos D. Modifying effect of arterial hypertension on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 13: 194–201, 2012.
56. Nagel G., Rosenbohm A., Ünal H., Rothenbacher D. und Ludolph A.C. Möglichkeiten register-basierter Studien zur Erforschung Seltener Erkrankungen – Beispiel des ersten deutschen bevölkerungsbezogenen Registers für die Amyotrophe Lateralsklerose. *Akt Neurol*, 39: 1–6, 2012.
57. Nagel G., Ünal H., Rosenbohm A., Ludolph A.C., Rothenbacher D. und the ALS Registry Study Group. Implementation of a population-based epidemiological rare disease registry: study protocol of the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - registry Swabia. *BMC Neurol*, 13: 1–10, 2013.
58. NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2012. http://www.ninds.nih.gov/disorders/motor_neuron_diseases/detail_motor_neuron_diseases.htm [Accessed: 27.07.2016].
59. Pupillo E., Messina P., Logroscino G., Zoccolella S., Chio A., Calvo A., Corbo M., Lunetta C., Micheli A., Millul A., Vitelli E., Beghi E. und Consortium E. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case–control study from a population-based registry. *Eur J Neurol*, 19: 1509–1517, 2012.
60. Rabkin J.G., Albert S.M., Bene M.L.D., Sullivan I.O., Tider T., Rowland L.P. und Mitsumoto H. Prevalence of depressive disorders and change over time in late stage ALS. *Neurology*, 65: 62–67, 2005.
61. Rodriguez G., Califano I., Alurralde A., Ercolano M., Silva M. und Sica R. Amyotrophic lateral sclerosis: its relationship with thyroid function and phosphate calcium metabolism. *Rev Neurol*, 36: 104–108, 2003.

62. Rosenbohm A., Kassubek J., Weydt P., Marroquin N., Volk A.E., Kubisch C., Huppertz H.J., Weber M., Andersen P.M., Weishaupt J.H., Ludolph A.C. und Group T.A.S.R. Can lesions to the motor cortex induce amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol*, 261: 283–290, 2014.
63. Rosenbohm A., Peter R.S., Erhardt S., Lule D., Rothenbacher D., Ludolph A.C., Nagel G. und Group T.A.R.S. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol*, 264: 1–9, 2017.
64. Round R. und Keane R. The minor symptoms of increased intracranial pressure. *Neurology*, 38: 1461, 1988.
65. Schlotter-Weigel D.B. und Reilich P.D.D.P. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Klinikum.uni-muenchen.de, 2013. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/krankheitsbilder/amyotrophe_lateralsklerose/index.html [Accessed: 12.12.2015].
66. Seelen M., van Doormaal P., Visser A., Roozkrans M.H.M., de Jong S., van der Kooi A., de Visser M., Nicol C., Veldink J. und van den Berg L. Prior Medical Conditions and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol*, 261: 149–156, 2014.
67. Simmons Z. Management Strategies for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis from Diagnosis through Death. *Neurologist*, 11: 257–270, 2005.
68. Sun Y., Lu C.J., Chen R.C., Hou W.H. und Li C.Y. Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Epidemiol*, 25: 445–451, 2015.
69. Sutedja N., Veldink M.J., Fischer M.K., Kromhout M.H., Wokke P.J., Huisman M.M., Heederik M.D. und den Berg P.L.V. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*, 69: 1508–1514, 2007.
70. Trail M., Nelson N.D., Van J.N., Appel S.H. und Lai E.C. A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *J Neurol Sci*, 15: 79–85, 2003.
71. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B., Forde C., Frost E. und Hardiman O.M. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch Neurol*, 57: 1171–1176, 2000.
72. Turner M.R., Wotton C., Talbot K. und Goldacre M.J. Cardiovascular fitness as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: indirect evidence from record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83: 395–398, 2012.
73. Uenal H., Rosenbohm A., Kufeldt J., Weydt P., Goder K., Ludolph A., , Rothenbacher D., Nagel G. und the ALS registry Study Group. Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany – Completeness of the ALS Registry Swabia. *PLoS ONE*, 9: 1–8, 2014.

74. Universitätsklinikum-Ulm. *Amyotrophe Lateralsklerose und Motorische Systemerkrankungen*, 2007. <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/als-und-motorische-systemerkrankungen/patienteninformation.html#c12781> [Accessed: 18.01.2016].
75. von Kries P. *Wozu brauchen Sie Epidemiologie?* Universität München, 2013. http://www.ibe.med.uni-muenchen.de/lehre/lehrveranst/lehr_a/modul5-l9/material/archiv/archiv_ss08/epi_von_kries-1.pdf [Accessed: 22.03.2016].
76. Vrijsen B., Buyse B., Belge C., Robberecht W., Damme P.V., Decramer M. und Testelman D. Noninvasive Ventilation Improves Sleep in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Polysomnographic Study. *J Clin Sleep Med*, 11: 559 – 566, 2015.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Gabriele Nagel bedanken, die mir diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht hat. Frau Prof. Nagel hat mir immer mehr Zeit geopfert als ich es erwartet hätte. Vielen Dank dafür. Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher für die Unterstützung bedanken. Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph für die Unterstützung und die Bereitstellung der Daten. Ebenfalls möchte ich mich bei Torben Brehme und Raphael Peter bedanken für die technische Unterstützung. Beide waren bei technischen Problemen rund um die Uhr zu erreichen. Vielen Dank dafür. Weiterer Dank gilt den ALS-Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe, ohne deren Hilfe diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Anhang

- Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt
- Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Anhang wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt