

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:376–384
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03111-0>
 Online publiziert: 10. März 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Wolfgang Ahrens^{1,2} · Karin H. Greiser³ · Jakob Linseisen^{4,5} · Tobias Pischon⁶ · Iris Pigeot^{1,2}

¹ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen, Deutschland

² Fachbereich Mathematik und Informatik, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

³ Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁴ Lehrstuhl für Epidemiologie am UNIKA-T, Ludwig-Maximilians-Universität München, Augsburg, Deutschland

⁵ Klinische Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

⁶ Forschergruppe Molekulare Epidemiologie, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), Berlin, Deutschland

Erforschung von Erkrankungen in der NAKO Gesundheitsstudie. Die wichtigsten gesundheitlichen Endpunkte und ihre Erfassung

Einleitung

Die NAKO Gesundheitsstudie ist die bislang größte populationsbezogene, prospektive Kohortenstudie in Deutschland. Basierend auf Zufallsstichproben der Einwohnermeldeämter in 18 Studienregionen nahmen zwischen 2014 und 2019 mehr als 205.000 Erwachsene im Alter von 20–69 Jahren an der Basisuntersuchung teil. Sie werden im Abstand von etwa vier Jahren erneut zur Untersuchung eingeladen und über mehrere Jahrzehnte hinsichtlich des Auftretens von Erkrankungen weiter beobachtet. Für eine genauere Beschreibung des Studiendesigns sei auf [1–3] verwiesen.

Die NAKO Gesundheitsstudie hat primär die Erforschung der häufigen Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Krebs, neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen sowie häufiger Atemwegs- und Infektionserkrankungen einschließlich Parodontalerkrankungen zum Ziel. Dabei interessiert insbesondere die Entwicklung dieser Krankheiten und welche Rolle genetische und epigenetische Faktoren, Stoffwechsel, aber auch modifizierbare Faktoren wie Umwelteinflüsse oder der Lebensstil bei deren Entstehung spielen. Darüber hi-

naus sollen subklinische Veränderungen identifiziert werden, um bereits Vorstadien dieser Erkrankungen erkennen zu können. Damit wird es möglich, frühzeitig geeignete Präventionsmaßnahmen zu ergreifen sowie innovative Screeningmethoden und neue Ansätze für eine personalisierte Medizin zu entwickeln.

Um das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren bei der Entstehung von Krankheiten erfassen zu können, wurde für die NAKO Gesundheitsstudie zur Phänotypisierung (Charakterisierung) der Studienteilnehmer ein umfangreiches, modulares Untersuchungsprogramm zusammengestellt. Dieses besteht aus einem Kernprogramm, ergänzt um weitere umfassendere Untersuchungen, die zufällig ausgewählten Subgruppen von mindestens 20 % der Probanden angeboten werden (siehe dazu auch [4]). Neben der tiefen Phänotypisierung ist eine weitere Besonderheit dieser Kohortenstudie die wiederholte Durchführung des Untersuchungsprogramms, wodurch sich insbesondere die Dynamik physiologischer Veränderungen des individuellen Gesundheitszustands abbilden lässt und der prognostische Wert dieser Veränderungen für die Krankheitsentstehung

untersucht werden kann. Zu diesem Zweck werden wiederholt Bioproben gewonnen (z. B. Urin, Stuhl, Schleimhautabstriche, Blut) und funktionelle Messungen (z. B. Pulswellengeschwindigkeit) sowie moderne bildgebende Verfahren (z. B. Ganzkörpermagnetresonanztomographie [MRT]) zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten durchgeführt. Zwischen diesen Untersuchungszeitpunkten werden die Teilnehmer postalisch darum gebeten, einen Fragebogen zu neu aufgetretenen Erkrankungen zu beantworten. Zusätzlich zu diesen Selbstangaben werden die Studienteilnehmer bereits bei der Basisuntersuchung um die Einwilligung gebeten, ihre Angaben mit den über sie bei Krankenkassen und Krebsregistern gespeicherten Daten zu verknüpfen [5]. Die Verknüpfung mit diesen Daten dient sowohl dazu, einen Reportingbias weitgehend auszuschließen, als auch dazu, die Selbstangaben durch zusätzliche Informationen zu ergänzen. Darüber hinaus werden Informationen von Hausärzten, Fachärzten und Kliniken eingeholt, um die selbst berichteten inzidenten Ereignisse zu validieren.

Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und haben schrift-

lich ihr informiertes Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben. Das Untersuchungsprogramm wurde eng mit den zuständigen Ethikkommissionen abgestimmt und im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) unter Einhaltung der Regeln der Guten Epidemiologischen Praxis durchgeführt.

Dieser Beitrag fokussiert auf die verschiedenen, in der NAKO Gesundheitsstudie erhobenen gesundheitlichen Endpunkte und auf die Instrumente und Untersuchungsmodule, die zu deren Erfassung eingesetzt werden.

Krankheitsgruppen und deren jeweilige Untersuchungsmodule

Der Stichprobenumfang der NAKO Gesundheitsstudie wurde so gewählt, dass damit schon in einem relativ kurzen Zeitraum von zehn Jahren eine ausreichend große Anzahl an Neuerkrankungen der häufigen chronischen Erkrankungen beobachtet werden kann, sodass statistisch abgesicherte Aussagen zu Risikofaktoren getroffen werden können. So werden bei 200.000 Studienteilnehmenden in einem 10-Jahres-Zeitraum ca. je 1000 Fälle an Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs, bis zu 5800 Herzinfarkte, 4300 Schlaganfälle und bis zu 19.000 Neuerkrankungen an Diabetes erwartet. Eine ausführliche Darstellung zu den verschiedenen Fallzahlbestimmungen und zu den jeweiligen Krankheitsgruppen findet sich in [6].

Im Vorfeld der Studie wurden thematische Arbeitsgruppen eingerichtet, die unter Sichtung der existierenden Literatur und in Abgleich mit anderen großen Kohortenstudien, wie etwa der britischen „UK Biobank“ [7] und der französischen Studie CONSTANCES [8], die Erhebungsmodule entwickelt haben. Diese wurden anschließend hinsichtlich Machbarkeit, Validität und Reliabilität in zahlreichen Pilotstudien überprüft [9], bevor sie in das finale Untersuchungsprogramm übernommen wurden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen sind koronare Herzkrankheit (KHK)/Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Schlaganfall. Die Inzidenz von *Herzinfarkten* in Deutschland wurde für den Zeitraum 2005–2015 auf 335 pro 100.000 Personennjahre geschätzt [10]. Obwohl bereits zahlreiche Risikofaktoren identifiziert wurden, besteht weiterer Forschungsbedarf, um das Zusammenwirken und den quantitativen Beitrag der verschiedenen Risikofaktoren zu ermitteln und eine präzisere Vorhersage zu ermöglichen. *Herzinsuffizienz* ist eine der häufigsten Formen kardiovaskulärer Erkrankungen, mit einer Prävalenz von 7% bei 75- bis 84-Jährigen [11] und einem Lebenszeitrisko von 20% ab dem Alter von 40 Jahren [11]. Ein detailliertes Verständnis der Entstehung und der Progression der Herzinsuffizienz ist erforderlich, insbesondere hinsichtlich der Unterschiede zwischen einer systolischen und einer diastolischen Herzinsuffizienz, die möglicherweise auf unterschiedliche pathophysiologische Weise entstehen und daher evtl. auch unterschiedliche Präventionsansätze erfordern. *Vorhofflimmern* ist die häufigste Form der Herzrhythmusstörungen; die Hospitalisierungsrate stieg in Deutschland von 2005–2014 um fast 80% an [12]. Das Vorhofflimmern nimmt stark mit dem Alter zu und ist mit einem Lebenszeitrisko von 25% ab dem Alter von 40 Jahren verbunden [13]. Es sind zwar einige klinische Risikofaktoren für das Vorhofflimmern bekannt, aber über damit assoziierte genetische oder Lebensstilfaktoren wissen wir genauso wenig wie über die Faktoren, die eine Progression vom paroxysmalen zum persistenten Vorhofflimmern begünstigen [14]. *Schlaganfälle*, die als zerebrovaskuläre Erkrankungen zu den kardiovaskulären Erkrankungen zählen, werden wegen der resultierenden neurologischen Störungen weiter unten bei den neurologischen Erkrankungen beschrieben.

Die Erfassung kardiovaskulärer Erkrankungen und des kardiovaskulären Status erfolgen bei der Basis- und den Fol-

geuntersuchungen neben den Selbstanfragen zur medizinischen Vorgeschichte über die periphere Blutdruckmessung, ein Elektrokardiogramm (EKG; KHK, Vorhofflimmern, weitere elektrophysiologische Funktionsstörungen), eine 3-D-Echokardiographie (diastolische und systolische Dysfunktion, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen) und den Vascular Explorer (periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Steifigkeit, erhöhter zentraler Blutdruck). Darüber hinaus werden in Subgruppen noch eine kardiale Magnetresonanztomographie (Herz-MRT; Herzinsuffizienz) und ein Langzeit-EKG (Vorhofflimmern) durchgeführt. Mittels einer submaximalen Ergometrie wird bei einer Subgruppe der Teilnehmer die kardiorespiratorische Fitness als einer der wichtigsten Prädiktoren kardiovaskulärer Mortalität erfasst.

Diabetes mellitus

Die International Diabetes Federation (IDF; [15]) schätzt die Prävalenz von *Diabetes* 2019 weltweit auf ca. 463 Mio. im Alter von 20–79 Jahren. In Deutschland wird für 2010 die Prävalenz für einen bekannten Diabetes auf 7,2% und für einen noch unerkannten Diabetes auf 2,0% in der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung geschätzt [16]. Den größten Anteil macht der Typ-2-Diabetes aus: Von 2015 (6,9 Mio.) wird bis 2040 ein Anstieg um 21% auf ca. 8,3 Mio. prognostiziert. Diese Zahl könnte unter realistischen Szenarien wie etwa einer reduzierten Mortalitätsrate sogar auf 10,7–12,3 Mio. Typ-2-Diabetiker ansteigen [17]. Die bekannten Hauptrisikofaktoren für Typ-2-Diabetes sind extremes Übergewicht, Bewegungsmangel und eine ungesunde Ernährung. Zudem scheint eine starke Assoziation mit Parodontalerkrankungen vorzuliegen [18]. In Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass in Hochrisikogruppen mit gestörter Glukosetoleranz die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes durch Lebensstilinterventionen (z. B. Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, mehr Bewegung) oder durch medikamentöse Behandlung mit z. B. Metformin reduziert werden kann (siehe z. B. [19–21]). Dabei bleibt ei-

ne der großen Herausforderungen, die beste Strategie zu finden, um Hochrisikogruppen bzw. die Personengruppen zu identifizieren, die am meisten von Präventionsmaßnahmen profitieren würden.

Auch der Diabetes mellitus wird bei und zwischen den Untersuchungen über Fragebögen erfasst und in einer Subgruppe mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) festgestellt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Typ-1-Diabetes und des Gestationsdiabetes sind für diese keine getrennten Analysen geplant. Durch die mehrfach gewonnenen Blutproben und Blutmarker wie HbA1c (Glykohämoglobin) wird es aber möglich sein, zwischen den verschiedenen Typen zu unterscheiden und inzidente Fälle zu identifizieren. Darüber hinaus wird mittels des AGE-Readers der Gehalt an glykosylierten Endprodukten („advanced glycation endproducts“) in der Haut gemessen, um deren Zusammenhang mit der Entstehung des Diabetes mellitus und seinen Folgen zu untersuchen.

Krebserkrankungen

Laut Todesursachenstatistik wurden in Deutschland im Jahr 2017 insgesamt 932.272 Todesfälle gezählt, von denen 37% auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen sind. An zweiter Stelle stehen *Krebserkrankungen* mit 24,4% (227.600) aller Todesfälle [22]. Das Zentrum für Krebsregisterdaten weist in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [23] eine Inzidenz von ca. 500.000 Krebserkrankungen pro Jahr in Deutschland aus und prognostiziert einen Anstieg der Krebsneuerkrankungen von ca. 23% zwischen 2015 und 2030. Ungefähr die Hälfte der Krebsneuerkrankungen ist bei Frauen auf Tumore der Brustdrüse, des Darms und der Lunge (in der Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens) zurückzuführen, während dies bei Männern Tumorkrankheiten der Prostata, der Lunge und des Darms sind. Die Anzahl der Krebserkrankungen, die in den letzten fünf Jahren diagnostiziert wurden, liegt bei ungefähr 1,7 Mio. Zahlreiche Risikofaktoren dieser Krebserkrankungen sind bereits

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:376–384 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03111-0>
© Der/die Autor(en) 2020

W. Ahrens · K. H. Greiser · J. Linseisen · T. Pischon · I. Pigeot

Erforschung von Erkrankungen in der NAKO Gesundheitsstudie. Die wichtigsten gesundheitlichen Endpunkte und ihre Erfassung

Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der NAKO Gesundheitsstudie, der bislang größten populationsbezogenen Kohortenstudie in Deutschland, steht die Erforschung von typischen Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Krebs, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie häufigen Atemwegs- und Infektionserkrankungen. Anhand dieser Kohorte sollen Fragen zum Einfluss von Faktoren, wie z. B. Genen, Umwelteinflüssen und Lebensstil, auf die Krankheitsentstehung beantwortet werden. Ein weiterer Fokus richtet sich auf die frühzeitige Erkennung von sich anbahnenden Erkrankungen anhand subklinischer Marker. Dazu muss ein umfassendes Bild der gesundheitlichen Endpunkte, aber auch aller möglichen Expositionen gewonnen werden. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die Beschreibung der verschiedenen gesundheitlichen Endpunkte, die in der NAKO Gesundheitsstudie erfasst werden, und der Untersuchungsmodule, die zur tiefgehenden Phänotypisierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingesetzt werden.

Durch die wiederholte Gewinnung von Bioproben und die Durchführung funktioneller Messungen sowie moderner bildgebender Verfahren zu verschiedenen Zeitpunkten lässt sich insbesondere die Dynamik physiologischer Veränderungen des individuellen Gesundheitszustands abbilden und der prognostische Wert dieser Veränderungen für die Krankheitsentstehung untersuchen; die daraus gewonnenen Erkenntnisse können die Basis für neuartige Präventionsansätze und die Weiterentwicklung personalisierter Medizin bilden. Neu auftretende Erkrankungen werden sowohl über Selbstangaben der Studienteilnehmer als auch über die Verknüpfung mit Krankenkassen- und Krebsregisterdaten erfasst. Um eine hohe Qualität der so erhobenen Diagnosen zu erreichen, werden zusätzlich Informationen von behandelnden Ärzten eingeholt.

Schlüsselwörter

Biomarker · Epidemiologie · Körperliche Untersuchungen · Phänotypisierung · Volkskrankheiten

The investigation of health outcomes in the German National Cohort: the most relevant endpoints and their assessment

Abstract

The focus of the German National Cohort, the largest population-based cohort study in Germany to date, is the investigation of the most important widespread diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, neurological and psychiatric disorders, and frequent respiratory and infectious diseases. This cohort will answer questions on the development of these diseases and on the impact of genetic, environmental and lifestyle-related risk factors. Another focus is on the identification of early, subclinical markers of emerging diseases. To answer these questions, a comprehensive assessment of these health outcomes as well as of all potential determinants and precursors is mandatory. This paper describes the various health outcomes that are assessed in the German National Cohort, as well as the examination modules that are applied for deep phe-

notyping of study participants. Repeated collection of biosamples as well as functional measurements and application of modern imaging techniques at various time points allow for assessing the dynamics of physiological changes related to the individuals' health status. The prognostic value of these changes for disease development will be explored and translated to novel approaches for prevention and personalised medicine. Incident diseases are being assessed through self-reports by study participants and through record linkage with data from health insurances and cancer registries. Additional information about clinical diagnoses is obtained from the treating physicians to ensure the highest possible validity.

Keywords

Biomarkers · Epidemiology · Phenotyping · Physical examinations · Widespread diseases

bekannt. Hierzu zählen Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, reproduktive Faktoren, Hormonbehandlungen, virale und bakterielle Infektionen, Ernährungsverhalten und Schadstoffexpositionen in der Umwelt oder am Arbeitsplatz. Allerdings variiert die Bedeutung dieser einzelnen Risikofaktoren zwischen den verschiedenen Tumortypen sehr stark und ihr spezifischer Beitrag zu der Entstehung dieser Tumoren ist noch nicht ausreichend quantifiziert (s. z. B. [24–27]). Im Rahmen der NAKO Gesundheitsstudie soll die Bedeutung von körperlicher Aktivität, Übergewicht, metabolischen Störungen sowie chronischen Infektionen und Immunabwehr für die Krebsentstehung untersucht werden. Insbesondere ist es diesbezüglich von Interesse, Informationen zu Tumorstadien, histologischen und molekularen Subtypen verstärkt in die Erforschung der Ätiologie von Krebserkrankungen einzubeziehen, da vermutet wird, dass sie jeweils auf unterschiedliche Weise, d. h. durch unterschiedliche genetische und metabolische Faktoren sowie verschiedene Risikofaktoren, verursacht werden.

In der NAKO Gesundheitsstudie werden Krebserkrankungen zunächst durch selbst auszufüllende Fragebögen erfasst.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

Neurologische Störungen und psychiatrische Erkrankungen waren gemäß der Global-Burden-of-Disease-Studie 2016 der Hauptgrund für den Verlust gesunder Lebensjahre basierend auf dem DALY-Konzept [28]. Folgende neurologische und psychiatrische Erkrankungen stehen im Fokus der NAKO Gesundheitsstudie: zerebrovaskuläre Erkrankungen, kognitive Beeinträchtigungen und Demenz, Depression und Angstzustände, Kopfschmerzen, Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine) und Morbus Parkinson. *Schlaganfälle* gehören in den Industrieländern zusammen mit ischämischen Herzkrankheiten und Lungenkrebs zu den drei häufigsten Todesursachen [29] und Überlebende leiden oft lebenslang unter neurologischen Ausfällen. In Süddeutschland war

die altersstandardisierte Inzidenz mit 200 Neuerkrankungen pro 100.000 Personennjahre in 1989/1990, 226 in 1994/1995 und 210 in 1999/2001 relativ stabil [30]. In der NAKO Gesundheitsstudie wird das ganze Spektrum *zerebrovaskulärer Erkrankungen* untersucht, das von kleinen diffusen Veränderungen der Fasern in der weißen Substanz, sichtbaren Läsionen der grauen und weißen Substanz, Mikroblutungen, kleinen Infarkten bis hin zu ischämischen Schlaganfall, Hirnblutungen und Verlust von funktionalem Gewebe infolge eines Schlaganfalls reicht. Während die ischämischen Subtypen eine Reihe von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, genetische Prädisposition, niedriger sozioökonomischer Status, Hypertonie, Rauchen, Diabetes, Alkoholmissbrauch und ein hohes Verhältnis von Apolipoprotein B zu ApoA1) gemeinsam haben [30], erhöhen andere Faktoren wie Vorhofflimmern, Karotistenosen und erhöhtes LDL-Cholesterin das Risiko nur für einige spezifische Subtypen. Wiederum andere Faktoren, wie moderater Alkoholkonsum, haben möglicherweise sogar ein divergentes Risiko für die verschiedenen Subtypen zur Folge. Die NAKO Gesundheitsstudie untersucht daher die Wirkung verschiedener Risikofaktoren auf die Entstehung spezifischer pathologischer Subtypen, die bislang weniger gut erforscht sind.

2016 wurde die Zahl der an *Demenz* erkrankten Personen in Deutschland auf über 1,6 Mio. geschätzt, wobei insbesondere aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung ca. doppelt so viele Frauen betroffen waren wie Männer [31]. Die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016 wurde für die über 65-Jährigen auf knapp 317.000 geschätzt [31]. Auf Basis eines Ansatzes zur Schätzung des Präventionspotenzials bei Demenz im Lebenslauf (Life-Course-Approach) ermittelte die „Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care“ neun modifizierbare Risikofaktoren, die zusammen 35% des Demenzrisikos in der Bevölkerung erklären [32]. Diese neun Risikofaktoren lassen sich über den Lebenslauf drei Gruppen zuordnen: in jungen Jahren (<18 Jahre): niedrige Bildung als Risikofaktor; im mittleren Lebensabschnitt (45–65 Jahre):

Hörverlust, Bluthochdruck, Adipositas; im Alter (>65 Jahre): Rauchen, Depression, Mangel an körperlicher Bewegung, soziale Isolation und Diabetes [32]. In der NAKO Gesundheitsstudie werden auch leichte kognitive Beeinträchtigungen bzw. Vorstadien untersucht, um Information über die Entstehungspfade der verschiedenen Demenzformen zu gewinnen.

Affektive sowie *Angststörungen* stellen die häufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland dar, wobei sie häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten [33]. Die 12-Monats-Prävalenz affektiver Störungen liegt in der Altersgruppe 18–65 Jahre bei 12% mit einer Lebenszeitprävalenz von 19% [33]. Schwere *Depressionen* treten häufig gemeinsam auf mit kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischem Syndrom, Diabetes und atopischen, neurologischen sowie infektiösen Erkrankungen (z. B. [34, 35]). Dabei geht man davon aus, dass Depression nicht nur eine Folge dieser Erkrankungen, sondern auch ein unabhängiger Risikofaktor ist. Die Pathophysiologie schwerer Depressionen ist aufgrund ihrer Komplexität noch nicht gut verstanden. *Angststörungen* (12-Monats-Prävalenz zwischen 10,1% und 21,3%; Lebenszeitprävalenz zwischen 14,5% und 33,7% [36]) sind die häufigste Begleiterkrankung von Depressionen. Mögliche Risikofaktoren sind Arbeitslosigkeit und Familienstand (allein lebend, geschieden, verwitwet). Von Interesse sind hier die Neurobiologie und die genetische Basis, insbesondere von Panikattacken.

Weltweit litten im Jahr 2016 nahezu 3 Mrd. Menschen unter verschiedenen Formen von *Kopfschmerzen* [37]. Für Spannungskopfschmerzen und Migräne wurden mögliche Auslöser, wie z. B. Alkohol, identifiziert [38]. Migräne ist mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil und einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Hier kann die NAKO Gesundheitsstudie einen wichtigen Erkenntnisgewinn bringen, indem sie potenzielle Risikofaktoren und inzidente Fälle erfasst und darauf aufbauend prospektive Analysen zu Krankheitsverlauf und Folgeerkrankungen ermöglicht.

Standardisierte Kriterien zu Definition und Diagnose des *Restless-Legs-Syndroms* (RLS) wurden erst 1995 publiziert [39]. Die Prävalenz des RLS liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 3–10% [40], wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Die Ätiologie des RLS ist noch unklar. Erkrankte berichten häufiger Diabetes, haben einen höheren Body-Mass-Index, bewegen sich weniger und trinken weniger Alkohol als Personen ohne RLS. Zudem berichten RLS-Fälle häufiger von psychischen Störungen und von sozialer Isolation. Für das Jahr 2016 wurde die Anzahl der an *Morbus Parkinson* Erkrankten auf weltweit 6,1 Mio. geschätzt und war damit mehr als doppelt so hoch wie 1990 (2,5 Mio.; [41]). In 2015 beliefen sich die standardisierte Prävalenz in Deutschland auf 511,4 pro 100.000 Personen und die standardisierte Inzidenz auf 84,1 pro 100.000 Personenjahre [42]. Man geht davon aus, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren zu der Entstehung von Parkinson beitragen. Allerdings sind die genauen Ursachen noch unbekannt [43]. Genaueres Wissen über modifizierbare Risikofaktoren, insbesondere über den Einfluss des Lebensstils sowohl auf die Entwicklung eines RLS als auch von Morbus Parkinson, ist entscheidend, um geeignete Präventionsmaßnahmen zu entwickeln.

Die Erfassung dieser Erkrankungen erfolgt neben den Selbstangaben im Fragebogen (Schlaganfall, kognitive Beeinträchtigungen und Demenz, Depression und Angstzustände, Kopfschmerzen, Restless-Legs-Syndrom, Parkinson) über eine Kombination verschiedener neuropsychologischer Tests, wie z. B. der Purdue-Pegboard-Test (kognitive Beeinträchtigungen und Demenz, beeinträchtigte Feinmotorik und Koordination) und Skalen für Depression und Angstzustände. Darüber hinaus wird in einer Untergruppe ein Kopf-MRT (Schlaganfall, kognitive Beeinträchtigungen und Demenz) durchgeführt.

Atemwegserkrankungen

Laut „Forum of International Respiratory Societies“ [44] gehören die sogenannten Big Five der Atemwegserkrankungen, d. h. chronisch obstruktive Lungen-

erkrankung (COPD), Asthma, akute Infektionen der unteren Atemwege, Tuberkulose und Lungenkrebs, weltweit zu den häufigsten Ursachen für schwerwiegende Erkrankungen und Todesfälle. Circa 200 Mio. Menschen weltweit sind durch COPD beeinträchtigt; geschätzte 65 Mio. Menschen haben eine moderate bis schwere COPD, von denen jährlich ca. 3 Mio. sterben. In Deutschland beträgt die geschätzte 12-Monats-Prävalenz von COPD bei Männern und Frauen 5,7% bzw. 5,8% [45]. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für COPD. Weitere Ursachen sind Luftverschmutzung, berufliche Staubexpositionen, genetische Faktoren, kindliche Pneumonie und andere Atemwegserkrankungen wie etwa Asthma oder Tuberkulose. Ungefähr 334 Mio. Menschen leiden weltweit an *Asthma*, wobei die Inzidenz in den letzten dreißig Jahren angestiegen ist. In Deutschland beträgt die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bei Frauen 7,1% und bei Männern 5,4% [46]. Die Tatsache, dass die Häufigkeit des Auftretens nicht nur zwischen den Ländern variiert, sondern auch innerhalb einzelner Länder z. B. zwischen verschiedenen Sozialschichten große Unterschiede zeigt, weist darauf hin, dass nichtgenetische Faktoren für die Entstehung bedeutsam sind. Es gibt Hinweise für eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren (genetische Veranlagung, Umweltallergene, Luftverschmutzung, Atemwegsinfekte in der Kindheit, Ernährung), aber wenig gesichertes Wissen. Zurzeit geht man davon aus, dass Rauchen in der Schwangerschaft und die Einnahme von Breitspektrumantibiotika im ersten Lebensjahr modifizierbare Risikofaktoren sind. Die NAKO Gesundheitsstudie bietet die Möglichkeit, die Inzidenz von Atemwegserkrankungen in Deutschland zu ermitteln und das komplexe Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren bei ihrer Entstehung zu untersuchen, um darauf aufbauend effektive Strategien zur Primärprävention zu entwickeln.

COPD und Asthma werden zum einen über Fragebogeninstrumente erfasst. Mittels Spirometrie werden zum anderen die Lungenfunktion (COPD) bzw. eine mögliche Blockierung der

Atemwege (Asthma) gemessen. Zusätzlich werden Atemwegsentzündungen mittels fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid (FeNO; Asthma) in einer Subgruppe ermittelt.

Infektionserkrankungen

Die NAKO Gesundheitsstudie beschränkt sich auf einige wenige Infektionskrankheiten mit einer hohen Inzidenz. So sind Hepatitis-B- und -C-Virusinfektionen, HIV-Infektionen und Tuberkulose aufgrund ihrer geringen und weiter abnehmenden Inzidenz in Deutschland kein Untersuchungsgegenstand.

Wiederkehrende Atemwegsinfektionen treten sehr häufig in der erwachsenen Bevölkerung auf: Im Durchschnitt erleidet jeder Erwachsene jährlich zwei symptomatische Atemwegsinfektionen [47]. Viele mögliche Risikofaktoren wie Geschlecht, hohes Alter, Arbeitsplatzexpositionen, Kontakt mit Tieren, Anzahl und Art sozialer Kontakte (einschließlich Kinder im eigenen Haushalt), Lebensstilfaktoren (Rauchen, Mangel an körperlicher Bewegung) und Ernährungsstatus sind in der Diskussion. Genetische Faktoren wurden im Kontext von seltenen Immundefektsyndromen identifiziert, aber die Faktoren, die für die eher milderen Krankheitsbilder in der Allgemeinbevölkerung verantwortlich sind, sind weitestgehend unbekannt. In der NAKO Gesundheitsstudie werden die Häufigkeit, der Typ und der Schweregrad von Atemwegsinfektionen gemeinsam mit immunologischen Markern und Lungenfunktionsmessungen modelliert, um die Suszeptibilität (Empfänglichkeit) für Atemwegsinfektionen abzuschätzen.

Zu den in der NAKO Gesundheitsstudie erfassten Infektionen gehören neben den Atemwegsinfektionen auch die *wiederkehrenden gastrointestinalen Infektionen*. Akute Infektionen des Gastrointestinaltrakts können durch bakterielle, virale oder parasitäre Pathogene ausgelöst werden. 2017 wurden dem Robert Koch-Institut ca. 208.000 akute gastrointestinale Infektionen gemeldet [48], die im Wesentlichen durch *Campylobacter*, *Salmonella*, Rotavirus und Norovirus verursacht waren, wobei aus verschiedenen Gründen, die u. a. mit dem

Tab. 1 Krankheitsgruppen im primären Fokus der NAKO Gesundheitsstudie (Basis- oder Folgeuntersuchungen) und Instrumente, die zu ihrer Erfassung eingesetzt werden

Krankheitsgruppe	Spezifische Endpunkte	Instrumente	
		Gesamte Kohorte	Subgruppe
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Herzinfarkt	Fragebogen, EKG	–
	Herzinsuffizienz, diastolische/systolische Dysfunktion, Herzklappenerkrankungen	Fragebogen	3-D-Echokardiographie, Herz-MRT, submaximale Fahrradergometrie
	Vorhofflimmern, u. a. elektrophysiologische Funktionsstörungen	Fragebogen, EKG	Langzeit-EKG
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Steifigkeit, erhöhter peripherer oder zentraler Blutdruck	Fragebogen, Blutdruckmessung, Vascular Explorer	–
Diabetes	Diabetes mellitus	Fragebogen, HbA1c (Glykohämoglobin), AGE-Reader („advanced glycation endproducts“)	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)
Krebserkrankungen	–	Fragebogen	–
Neurologische/psychiatrische Erkrankungen	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Fragebogen	Kopf-MRT
	Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz, beeinträchtigte Feinmotorik und Koordination	Fragebogen, Kombination verschiedener neuropsychologischer Tests, Purdue-Pegboard-Test	Kopf-MRT
	Depression und Angstzustände	Fragebogen, Skalen für Depression und Angstzustände	–
	Kopfschmerzen	Fragebogen	–
	Restless-Legs-Syndrom	Fragebogen	–
	Parkinson	Fragebogen	–
Atemwegserkrankungen	COPD	Fragebogen, Spirometrie	–
	Asthma	Fragebogen, Spirometrie	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)
Infektionskrankheiten	Atemwegsinfektionen	Fragebogen, Lungenfunktions-/immunbezogene Messungen (→Risikoscore)	–
	Gastrointestinale Infektionen	Fragebogen, Stuhlproben	–
	Parodontalerkrankungen	Fragebogen, Zählung der Zähne, Speichelproben	Munduntersuchung/Tiefe der parodontalen Zahntaschen

EKG Elektrokardiogramm, MRT Magnetresonanztomographie, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Schweregrad der Erkrankung und der Meldebereitschaft der diagnostizierenden Einrichtung zusammenhängen, von einer deutlichen Untererfassung auszugehen ist [48]. Für Deutschland werden eine steigende Zahl stationärer Aufnahmen aufgrund einer akuten gastrointestinalen Infektion von 2001 (127.867 Fälle) auf 2011 (282.199 Fälle) und eine um in etwa 10-fach angestiegene Sterblichkeitsrate, insbesondere bei Personen ab 65 Jahren, berichtet [49]. Bekannte Risikofaktoren wie Alter, sozialer Status, Tierkontakt und Ernährungsgewohnheiten werden in der NAKO Gesundheitsstudie ebenso wie Informationen zu gastrointestinalen Symptomen erfasst. Die Bedeutung dieser Risikofaktoren im Zusammenspiel mit Wirts-

faktoren wird im Rahmen der NAKO Gesundheitsstudie durch die detaillierte Phänotypisierung unter Einbeziehung von Analysen der gesammelten Stuhlproben genauer erforscht, als dies bisher möglich war.

Parodontalerkrankungen umfassen ein breites Spektrum an inflammatorischen Zuständen, die die zahnstützenden Strukturen (Zahnfleisch, Wurzelhaut und Knochen) betreffen und eine wesentliche Ursache für Zahnverlust sind. Nach der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie sind Parodontalerkrankungen mit einer Prävalenz von 52 %, 65 % und 90 % in den Altersgruppen 35–44 Jahre, 65–74 Jahre bzw. 75–100 Jahre extrem häufig [50]. Parodontalerkrankungen gehen mit systemischer Inflammation ein-

her und sind mit Krebs, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Atemwegserkrankungen und rheumatoider Arthritis assoziiert [18]. Sie teilen gemeinsame modifizierbare Risikofaktoren mit diesen chronischen Volkskrankheiten wie Rauchen, Fettleibigkeit, Alter oder niedrige Sozialschicht. Allerdings sind damit die möglichen Kausalbeziehungen mit diesen chronischen Erkrankungen noch nicht aufgeklärt [51].

Alle genannten Infektionskrankheiten werden mittels Fragebögen erfasst. Zusätzlich wird aus den Selbstangaben und den Lungenfunktions- und immunbezogenen Messungen ein Risikoscore für Atemwegsinfektionen ermittelt. Zur Untersuchung von gastrointestinalen Infektionen und zur Analyse des intes-

tinalen Mikrobioms werden zusätzlich Stuhlproben gesammelt. Die Befragung zur Zahngesundheit wird durch eine Zählung der Zähne, die Sammlung von Speichelproben für mikrobielle Untersuchungen und in einer tiefer phänotypisierten Subgruppe durch eine Munduntersuchung bzw. Messung der Tiefe der parodontalen Zahntaschen ergänzt.

Eine Übersicht über die gesundheitlichen Endpunkte und die zugehörigen Untersuchungs- bzw. Befragungsmodule wird in **Tab. 1** gegeben.

Ermittlung inzidenter Krankheitsfälle

Um die inzidenten Krankheitsfälle erfassen zu können, werden die NAKO-Teilnehmer zum einen wiederholt in das Studienzentrum gebeten, zum anderen wird ihnen jeweils 2–3 Jahre nach dem Untersuchungszeitpunkt ein Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand zugeschickt. In dem Fragebogen werden mögliche Neuerkrankungen systematisch z. B. für die verschiedenen Organgruppen abgefragt. Die Angaben werden dann über Kontakt mit den behandelnden Ärzten und Einsicht in die medizinischen Behandlungsunterlagen verifiziert [52].

Ergänzend werden die Teilnehmer bei der Untersuchung um ihr Einverständnis gebeten, dass ihre Untersuchungsergebnisse und ihre Befragungsdaten mit bereits vorliegenden Sekundär- und Registerdaten verknüpft werden dürfen. Zur Ermittlung der inzidenten Krankheitsfälle sind hier insbesondere die Abrechnungsdaten der gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen sowie die Daten der Krebsregister relevant. Die Verknüpfung der Primär- und Sekundär-/Registerdaten erlaubt es, ein möglichst umfassendes Bild des Gesundheitszustands, insbesondere bzgl. der Krankheitsgeschichte der Probanden, zu gewinnen [53]. So lassen sich wichtige Informationen ohne zusätzliche zeitliche Belastung der Teilnehmer erheben, wie z. B. Informationen zur Einnahme ärztlich verordneter Medikamente, die zudem zur Validierung der Selbstangaben zum Gesundheitszustand herangezogen werden können. Während Studienteilnehmer in Abhängigkeit von

dem jeweiligen Medikament relativ valide ihre aktuelle Einnahme berichten können [54], zeigen sich bzgl. länger zurückliegender Medikamenteneinnahme [55], aber auch bzgl. der Krankheitsgeschichte bei Befragungen zum Teil große Erinnerungslücken und nur eine geringe Spezifität, was durch die Verknüpfung mit Abrechnungsdaten der Krankenkassen verringert werden kann. Besonders wichtig ist die möglichst vollständige Erfassung von Krankheitsereignissen im Zeitverlauf, was z. B. dadurch erschwert werden kann, dass ein Studienteilnehmer aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr aktiv an der Studie teilnehmen kann. In diesem Fall ermöglichen die Sekundär- und Registerdaten ein passives Follow-up und damit die Erfassung neu auftretender Erkrankungen unabhängig von der Teilnahme an den Folgeuntersuchungen oder der postalischen Befragung zum Gesundheitszustand.

Diskussion

Neben den oben beschriebenen Gesundheitsendpunkten werden weitere Krankheiten abgefragt, wie z. B. lokalisierte Schmerzen und Störungen des Bewegungsapparats. Die Informationen zu den meisten dieser weiteren gesundheitlichen Endpunkte beruhen zunächst auf Selbstangaben, was hinsichtlich ihrer eingeschränkten Validität berücksichtigt werden muss. Um trotzdem eine hohe Qualität der gewonnenen Informationen zu erreichen, werden in der NAKO Gesundheitsstudie zahlreiche Maßnahmen ergriffen. So können z. B. durch die Verlinkung mit den Abrechnungsdaten der Krankenkassen und den Daten der klinischen und epidemiologischen Krebsregister die Selbstangaben validiert werden, um eine Fehlklassifikation der Probanden zu vermeiden. Zudem werden die Probanden um eine Schweigepflichtentbindung für ihre Hausärzte bzw. Kliniken gebeten, um z. B. über Arztbriefe und Klinikunterlagen die Angaben zu inzidenten Erkrankungen abzusichern. Schließlich wurden in der NAKO Gesundheitsstudie krankheitsgruppenspezifische Endpunktcommittees eingerichtet, die Algorithmen zur Ein-

stufung von neu aufgetretenen Erkrankungen und Entscheidungsregeln zur Diagnosesicherung dieser Neuerkrankungen basierend auf den zur Verfügung stehenden bzw. zusätzlich einzuholenden Informationen festlegen.

Damit lassen sich allerdings nicht alle Probleme der Krankheitsermittlung lösen. So ist z. B. eine präzise Bestimmung des Krankheitsbeginns bei psychiatrischen Erkrankungen kaum möglich. Ebenso werden Krankheiten, die häufig nicht zu einer Hospitalisierung führen bzw. die keine objektivierbare Diagnosestellung ermöglichen, in der Regel weniger gut erfasst. Dazu gehören z. B. auch viele Suchterkrankungen, die trotz der Ermittlung eines möglichen Drogenkonsums in der NAKO Gesundheitsstudie vermutlich nur unvollständig erfasst werden können.

Fazit

Mit ihrem Schwerpunkt auf den häufigsten Volkskrankheiten baut die NAKO Gesundheitsstudie auf einem umfangreichen Vorwissen auf, da viele dieser Erkrankungen bereits gut untersucht sind. Gleichwohl bestehen noch erhebliche Forschungslücken hinsichtlich der Ätiologie, Progression und Prävention dieser Erkrankungen, die die NAKO Gesundheitsstudie durch den Einsatz modernster (molekularer) Untersuchungsmethoden und einer umfangreichen Phänotypisierung der Studienteilnehmer schließen kann. Mit der NAKO Gesundheitsstudie wird somit eine einzigartige Datenbasis geschaffen, die insbesondere zu neuen Erkenntnissen bzgl. einer frühen Diagnostik und der Prävention häufiger Erkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung führen wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Ahrens
Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS
Achterstr. 30, 28359 Bremen, Deutschland
ahrens@leibniz-bips.de

Förderung. Die NAKO Gesundheitsstudie wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01ER1301A/B/C und 01ER1511D), die Bundesländer und die Helm-

holtz-Gemeinschaft gefördert sowie durch alle beteiligten Einrichtungen finanziell unterstützt.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Ahrens, K.H. Greiser, J. Linseisen, T. Pischon und I. Pigeot geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. German National Cohort (GNC) Consortium (2014) The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 29:371–382
2. Ahrens W, Jöckel KH (2015) Der Nutzen großer Kohortenstudien für die Gesundheitsforschung am Beispiel der Nationalen Kohorte. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:813–821
3. Wichmann HE, Hörlein A, Ahrens W, Nauck M (2016) Die Biobank der Nationalen Kohorte als Ressource der epidemiologischen Forschung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59:351–360
4. Schipf S, Schöne G, Schmidt B et al (2020) Die Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie: Teilnahme an den Untersuchungsmodulen, ihre Qualitätssicherung, und Nutzung von Sekundärdaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03093-z>
5. Stallmann C, Ahrens W, Kaaks R, Pigeot I, Swart E, Jacobs S (2015) Individuelle Datenverknüpfung von Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten in Kohortenstudien: Potenziale und Verfahrensvorschläge. *Gesundheitswesen* 77:e37–e42
6. Hoffmann W, Jöckel K-H, Kaaks R, Wichmann H-E, Greiser KH, Linseisen J (2011) The national cohort. A prospective epidemiologic study resource for health and disease research in Germany. <https://nako.de/wp-content/uploads/2015/07/Wissenschaftliches-Konzept-der-NAKO2.pdf>. Zugegriffen: 15. Dez. 2019
7. UK Biobank (2019) Webpräsenz. <http://www.ukbiobank.ac.uk>. Zugegriffen: 15. Dez. 2019
8. Goldberg M, Carton M, Descatha A, CONSTANCES team et al (2017) CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med* 74:66–71c
9. Ahrens W, Greiser H, Linseisen J et al (2014) Das Design der Machbarkeitsstudien für eine bundesweite Kohortenstudie in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:1246–1254
10. Keller K, Hohoboh L, Münzel T, Ostad MA (2019) Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany. *Int J Cardiol* 287:132–138
11. Mosterd A, Hoes AW (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93:1137–1146
12. Guelker JE, Bufe A, Klues H et al (2019) Trends in atrial fibrillation and prescription of oral anticoagulants and embolic strokes in Germany. *Cardiovasc Revasc Med* 20:399–402
13. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham heart study. *Circulation* 110:1042–1046
14. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE et al (2009) Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 119:606–618
15. International Diabetes Federation (2019) IDF diabetes atlas. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf. Zugegriffen: 17. Dez. 2019
16. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2019) Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. https://diab surv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?__blob=publicationFile&v=10. Zugegriffen: 3. Jan. 2020
17. Tönnies S, Röckl S, Hoyer A et al (2019) Projected number of people with diagnosed type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med* 36:1217–1225
18. Seitz MW, Listl S, Bartols A et al (2019) Current knowledge on correlations between highly prevalent dental conditions and chronic diseases: an umbrella review. *Prev Chronic Dis* 16:E132
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Finnish Diabetes Prevention Study Group et al (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350
20. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Finnish Diabetes Prevention Study Group et al (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish diabetes prevention study. *Lancet* 368:1673–1679
21. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B (2019) Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD8558
22. Statistisches Bundesamt (2019) Todesursachen. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Zugegriffen: 18. Dez. 2019
23. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
24. Calle EE, Kaaks R (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579–591
25. Chen YC, Hunter DJ (2005) Molecular epidemiology of cancer. *CA Cancer J Clin* 55:45–54
26. Colditz GA, Sellers TA, Trapido E (2006) Epidemiology of cancer—identifying the causes and preventability of cancer? *Nat Rev Cancer* 6:75–83
27. Peto J (2001) Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 411:390–395
28. Global Burden of Disease 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 18:459–480
29. Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 385:117–171
30. Thiele I, Linseisen J, Heier M et al (2018) Time trends in stroke incidence and in prevalence of risk factors in Southern Germany, 1989 to 2008/09. *Sci Rep* 8:11981
31. Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2018) Informationsblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf. Zugegriffen: 19. Dez. 2019
32. Orgeta V, Mukadam N, Sommerlad A, Livingston G (2019) The Lancet commission on dementia prevention, intervention, and care: a call for action. *Ir J Psychol Med* 36:85–88
33. Wittchen HU, Jacobi F, Klose M, Ryl L (2010) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: depressive Erkrankungen. Heft 51. Robert Koch-Institut, Berlin
34. Rugulies R (2002) Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23:51–61
35. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A (2011) Diabetes and depression. *Curr Psychiatry Rep* 13:26–30
36. Bandelow B, Michaelis S (2015) Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 17:327–335
37. Global Burden of Disease 2016 Headache Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 17:954–976
38. Panconesi A (2008) Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain* 9:19–27
39. Walters AS (1995) Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international restless legs syndrome study group. *Mov Disord* 10:634–642
40. Bartl M, Winkelmann J, Högl B, Paulus W, Trenkwalder C (2018) Häufige neurologische

- Erkrankungen assoziiert mit dem Restless-legs-Syndrom. *Nervenarzt* 89:1156–1164
41. Global Burden of Disease 2016 Parkinson's Disease Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 17:939–953
 42. Heinzel S, Berg D, Binder S et al (2018) Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson's disease in Germany? *Front Neurol* 9:500
 43. Lill CM, Klein C (2017) Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Nervenarzt* 88:345
 44. Forum of International Respiratory Societies (2017) The global impact of respiratory disease. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf. Zugegriffen: 20. Dez. 2019
 45. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017) 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *J Health Monit* 2:46–54
 46. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017) 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2:36–45
 47. Monto AS (2002) Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 112(6A):45–125
 48. Robert Koch-Institut (RKI) (2018) Infektions-epidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. https://www.rki.de/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2017.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 22. Dez. 2019 (Datenstand: 1. März 2018)
 49. Lübbert C (2019) Gastrointestinale Infektionen: Steigende Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten. *Dtsch Arztebl* 116:29–30
 50. Institut der Deutschen Zahnärzte (2016) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Kurzfassung. https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_V.pdf. Zugegriffen: 3. Jan. 2020
 51. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F (2019) Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease—is there cause for consideration? *Microorganisms* 7:424
 52. Herrmann WJ, Weikert C, Bergmann M et al (2018) Erfassung inzidenter kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen in epidemiologischen Kohortenstudien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:420–431
 53. Jacobs S, Stallmann C, Pigeot I (2015) Verknüpfung großer Sekundär- und Registerdatenquellen mit Daten aus Kohortenstudien – Doppelpotenzial nutzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:822–828
 54. Hafferty JD, Campbell AI, Navrady LB et al (2018) Self-reported medication use validated through record linkage to national prescribing data. *J Clin Epidemiol* 94:132–142
 55. Solomon DH, Stedman M, Licari A, Weinblatt ME, Maher N, Shadick N (2007) Agreement between patient report and medical record review for medications used for rheumatoid arthritis: the accuracy of self-reported medication information in patient registries. *Arthritis Rheum* 57:234–239