Die zeitliche Entwicklung der Allostatischen Last und ihre sozioökonomischen und behavioralen Einflussfaktoren – Ein Mixed Model mit den Daten der CARLA Kohorte

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Eric Nicolas Priedemann

Betreuer: PD Dr. med. Amand-Gabriel Führer

Gutachter*innen: Prof. Oliver Kuß, Düsseldorf

Prof. Andreas Stang, Essen

Datum der Verteidigung: 27.05.2025

Referat

Hintergrund

Die allostatische Last (AL) spiegelt den „Verschleiß“ des Körpers wider und wird zur Untersuchung der Beziehung zwischen sozialer Ungleichheit, Stress und Gesundheit genutzt. Es existiert nur eine begrenzte Anzahl von Längsschnittstudien zum Verlauf der AL. Diese Arbeit untersucht die AL über einen Zeitraum von 20 Jahren (2002-2022) in der CARLA-Kohorte (Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle), sowie die Beziehung zwischen kumulativem SES, sozialer Mobilität und Trajektorien der AL.

Methoden

AL-Scores basieren auf z-Scores metabolischer, immunologischer, kardiovaskulärer und anthropometrischer Komponenten. Die deskriptive Statistik wurde nach Geschlecht und Alter stratifiziert, multiple Regressionsanalysen wurden für Teilnehmer der CARLA-Kohorte mit vollständigen Nachuntersuchungen (n = 473) durchgeführt und erfassten zeitliche Veränderungen soziodemografischer Einflüsse auf die AL. Alle CARLA-Teilnehmer mit mindestens einem AL-Score (2002–2022, n = 1779) wurden im linear gemischten Modell (LMM) analysiert. Durch die LMM erfolgte die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Variablen und den AL-Niveaus sowie –Trajektorien.

Ergebnisse

Es zeigte sich eine Abnahme der AL-Scores im Nachbeobachtungszeitraum (β = -0,17; 95 % CI [-0,24; -0,10]). Frauen hatten zum Beginn der Untersuchungen niedrigere AL-Scores als Männer (-0,90; 95 % CI: [-1,27; -0,52]), zeigten jedoch eine geringere Abnahme der AL-Scores über die Zeit (β = 0,05; 95 % CI: [0,02; 0,08]). Der berufliche Status zeigte sich nur bei Männern mit dem AL-Scores assoziiert (β: -1,06, 95 % CI [-2,02, -0,11]). Kumulativer SES und soziale Mobilität waren mit AL-Niveaus, jedoch nicht mit deren Trajektorien assoziiert.

Schlussfolgerung

Die Abnahme der AL-Scores deutet auf verbesserte Gesundheitsversorgung hin. Die Assoziationen des kumulativen SES und der sozialer Mobilität mit AL-Scores unterstreichen die Bedeutung historischer und methodischer Faktoren für die Interpretation der Ergebnisse bei in der DDR sozialisierten Personen.

Priedemann, Eric Nicolas, Die zeitliche Entwicklung der Allostatischen Last und ihre sozioökonomischen und behavioralen Einflussfaktoren – Ein Mixed Model mit den Daten der CARLA Kohorte, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, 52 Seiten, 2025.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen ..... - 4 -
1. Einleitung 1
Allostatische Last als Surrogat für chronischen Stress 1
Einflussfaktoren auf die allostatische Last 2
Geschlechtsspezifische Unterschiede in der allostatischen Last 4
Alter und allostatische Last 5
Messung der allostatischen Last 5
2. Zielstellung 6
3. Material und Methoden 7
Studienpopulation 7
Allostatische Last und AL-Score 7
Demografische Variablen 9
Sozioökonomische Variablen 9
Kumulativer sozioökonomischer Status und soziale Mobilität 10
Kovariablen 11
Statistische Analyse 11
Deskriptive Analyse und lineare Regressionsmodelle 11
Linear gemischtes Modell für Längsschnittanalysen 12
Sensitivitätsanalysen 13
4. Ergebnisse 15
Demografische Merkmale der Subpopulation zur Baseline 15
Veränderungen der sozioökonomischen und verhaltensbezogenen Variablen im Untersuchungszeitraum 15
AL-Scores der Subpopulation zur Eingangs- und in den Nachuntersuchungen 17
Stratifizierung der AL-Scores nach Geschlecht und Alter 19
Lineare Regressionsanalysen 20
Demografische Merkmale der gesamten Stichprobe zur Eingangsuntersuchung 24
Durchschnittliche AL-Scores zum Ausgangszeitpunkt der gesamten Stichprobe 27
..... 29
Determinanten der allostatischen Last im gemischt linearen Modell 30
5. Diskussion 35
AL-Scores im Zeitverlauf 35
Einfluss des Geschlechts auf AL-Scores 37
Unterschiede der AL-Scores und ihrer Verläufe zwischen den Alterskohorten 37

Effekte vom sozioökonomischen Status und kumulativen Aspekten auf AL-Scores und ihre Verläufe 38
Lifestylevariablen und AL-Scores 41
Stärken und Limitationen 42
Schlussfolgerungen 44
6. Literaturverzeichnis 46
7. Thesen 52
Anhang V
Erklärungen XIIIII

Verzeichnis der Abkürzungen

AL – Allostatische Last

BMI – Body Mass Index

BRD – Bundesrepublik Deutschland

CAD – cumulative (dis-)advantage

CARLA – Cardiovascular risk factors, living and ageing in Halle

CRP – c-reaktives Protein

DDR – Deutsche demokratische Republik

FU – Follow-Up

HbA_1c – glykiertes Hämoglobin

HDL – High-density Lipoprotein Cholesterol

KI – Konfidenzintervall

LMM – Linear mixed model/ Gemischtes lineares Modell

LDL – Low-density Lipoprotein Cholesterol

RR – Blutdruck

SES – Sozioökonomischer Status

1. Einleitung

Allostatische Last als Surrogat für chronischen Stress

Stress ist eine psychophysiologische Reaktion des Körpers, um sich an innere und äußere Stressoren anzupassen [1, 2]. Akuter Stress löst eine physiologische Anpassung aus, um die Homöostase des Organismus aufrechtzuerhalten, wenn Stressoren auftreten. Chronischer Stress unterscheidet sich von dieser physiologischen Reaktion durch seine Persistenz, die letztlich zu maladaptiven Reaktionen des Körpers führt [1, 3]. Dazu gehört unter anderem die Ausschüttung von Hormonen, die verschiedene Organe, darunter Herz, Leber, Nieren und Gehirn, beeinflussen. Mehrere Studien haben sich auf die Operationalisierung von chronischem Stress konzentriert und verschiedene Biomarker als Surrogat für chronischen Stress untersucht [3]. Eine der gebräuchlichsten Methoden zur Quantifizierung der physiologischen Reaktion auf Stressoren ist die allostatische Last (AL) [4, 5]. Das Konzept der AL basiert auf dem Konzept der Allostase, d. h. dem Versuch des Organismus, sich an äußere Einflüsse anzupassen, indem verschiedene Organsysteme reagieren, um die physiologische Stabilität zu bewahren [6]. So beschreibt die AL die physiologischen Kosten der chronischen Belastung durch Stress und zeigt die kumulative „Abnutzung“ des Körpers durch die konstante Freisetzung von Stresshormonen und deren Folgen [6]. Der zugrundeliegende Mechanismus besteht aus der Aktivierung des physiologischen Stresssystems, das die Freisetzung von messbaren Mediatoren einleitet. Diese Mediatoren werden verwendet, um die AL zu operationalisieren und können als AL-Score quantifiziert werden [7, 8]. Primäre Mediatoren, die zu den ersten durch Stress aktivierten Systemen gehören, umfassen das neuroendokrine und das Immunsystem [4, 5, 9].

Die Hauptsäulen des neuroendokrinen Systems sind die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das sympathische Nebennierenmark-System, die durch ihre Metaboliten wie Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Aldosteron oder Dehydroepiandrosteron quantifiziert werden können. Erhöhte primäre Mediatoren führen zu einer sekundären systemischen Dysregulation, die die kumulativen Effekte in spezifischen Geweben oder Organen widerspiegelt [10]. Sekundäre systemische Dysregulationen im metabolischen, entzündlichen und kardiovaskulären System werden durch Biomarker für jedes dieser Systeme gemessen [11]. Dementsprechend können häufig verwendete Biomarker aus den sekundären Systemen – wie systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Taillen-Hüft-Verhältnis, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Gesamtcholesterin und glykosyliertes Hämoglobin [8, 10] – als Ergebnis der Kompensation für dysregulierte Stresshormone betrachtet werden [4].

Im Laufe der Zeit kann die anhaltende Ausschüttung von Stresshormonen und die anschließende Dysregulation in verschiedenen Organsystemen zu verschiedenen negativen gesundheitlichen Folgen führen, einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Depression [11]. Diesbezüglich hat sich die AL als besserer Prädiktor für Mortalität [12-15], Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und andere chronische Krankheiten erwiesen als jeder einzelne Parameter, der allein im AL-Score enthalten ist [11, 13, 16].

Einflussfaktoren auf die allostatische Last

In der Literatur wurden verschiedene Determinanten der AL identifiziert [17]. Neben psychosozialen [18] und individuellen verhaltensbezogenen Faktoren [19] haben Studien gezeigt, dass sozioökonomische Faktoren [20] mit der AL assoziiert sind. In den letzten Jahren wurde der Einfluss des sozioökonomischen Status (SES) auf gesundheitliche Ergebnisse intensiv untersucht [21, 22]. Zahlreiche Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen SES und verschiedenen Gesundheitsindikatoren, einschließlich der Mortalität, in verschiedenen Bevölkerungsgruppen hin [23, 24]. Ein niedrigerer SES wird mit höherer Mortalität und höherer Prävalenz von ungünstigen Gesundheitsfolgen wie Diabetes [25] oder koronarer Herzkrankheit [26] sowie einer höheren Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Rauchen oder Bluthochdruck in Verbindung gebracht [27-29].

Untersuchungen legen außerdem nahe, dass nicht nur der soziale Status zu einem bestimmten Zeitpunkt die Gesundheit beeinflusst, sondern auch der kumulative Effekt des SES und der sozialen Mobilität der Individuen im Laufe des Lebens Auswirkungen auf die Gesundheit hat [24, 30, 31]. Insbesondere kumulative Effekte des sozioökonomischen Status werden unter dem Modell der kumulativen Nachteile (CAD) zusammengefasst. CAD besagt, dass sozioökonomische Prozesse eng mit den Alltagserfahrungen der Individuen verbunden sind und zu unterschiedlichen Nachteilen im Laufe ihres Lebens führen. Infolgedessen führen CAD zu sich progredient ausweitenden Ungleichheiten in der Gesundheit von Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlichen sozioökonomischen Positionen [32, 33]. Diese Perspektiven des Lebensverlaufs in Bezug auf den SES haben sich als nützlich erwiesen, um den Zusammenhang mit der Gesamtmortalität, der kardiovaskulär bedingten Mortalität [24], psychosozialen Funktionen [34] und dem subjektiven Gesundheitszustand im Erwachsenenalter [31] zu erforschen. Darüber hinaus ist die Bedeutung der sozialen Umstände in der Kindheit und somit die Identifizierung kritischer biografischer Perioden hervorzuheben, die die gesundheitlichen Ergebnisse prägen [35, 36].

Die spezifischen Prozesse, durch die SES das biologische Risiko beeinflusst, sind jedoch auch nach Berücksichtigung von Unterschieden im Zugang zur medizinischen Versorgung und im gesundheitsbezogenen Verhalten noch nicht vollständig verstanden [37, 38]. Trotz der

Identifizierung mehrerer modifizierbarer Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität und Body-Mass-Index (BMI) als erklärende Variablen, deuten bisherige Forschungsergebnisse darauf hin, dass diese Faktoren nur 12 % bis 54 % der beobachteten sozioökonomischen Unterschiede in der Mortalität ausmachen [37, 39-41]. Dies lässt auf das Vorhandensein anderer Mechanismen schließen, die den Zusammenhang zwischen SES und Mortalität erklären, die über die durch die identifizierten Verhaltensfaktoren vermittelten Effekte hinausgehen.

In diesem Zusammenhang hat das Konzept des chronischen Stresses als potenzieller Mechanismus, wie SES die gesundheitlichen Ergebnisse beeinflusst, großes Interesse geweckt [22]. Es wurde beobachtet, dass Individuen mit niedrigerem SES nicht nur mehr Distress in ihrem Leben erfahren, sondern auch weniger soziale und materielle Ressourcen zur Bewältigung dieser Stressoren haben [42]. Um chronischen Stress in diesem Kontext zu operationalisieren, wird das Konzept der allostatischen Last (AL) häufig verwendet [4].

Bisher haben zahlreiche Studien den Zusammenhang zwischen SES und AL zu einzelnen Zeitpunkten untersucht und festgestellt, dass ein niedrigerer SES mit einer höheren AL verbunden ist [18, 20, 43, 44]. Darüber hinaus gibt es in der Literatur überzeugende Hinweise darauf, dass – neben dem aktuellen SES – kumulative Effekte des SES einen entscheidenden Einfluss auf die AL haben [9, 45, 46]. Dieser Einfluss kann im Kontext der kumulativen Vorteile konzeptualisiert werden, wobei Individuen, die über längere Zeiträume höhere sozioökonomische Positionen einnehmen, längere Phasen ohne die Stressoren und Herausforderungen erleben, die typischerweise mit niedrigeren sozioökonomischen Positionen verbunden sind [9]. Darüber hinaus zeigte eine Studie zur sozialen Mobilität und AL in Großbritannien, dass sowohl der Sozialstatus in der Kindheit als auch der erworbene Sozialstatus die AL beeinflussen [47]. Folglich scheint es, dass sowohl der kumulative SES als auch der angeborene und erworbene Sozialstatus die Höhe der AL beeinflussen. Obwohl der Zusammenhang zwischen sozialer Mobilität und Gesundheit in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde, bleiben die Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen der Aufwärts- und Abwärtsmobilität widersprüchlich [47-49]. Darüber hinaus wurde dieser Zusammenhang der sozialen Mobilität bisher nicht im Hinblick auf die AL untersucht [47, 50].

Abgesehen von diesen Forschungslücken in Bezug auf die Auswirkungen von sozialer Mobilität und kumulativem SES auf die AL gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die longitudinale Messungen von AL verwendet haben, um die Entwicklung über die Zeit zu untersuchen [13, 46, 50]. Diese Untersuchungen der Trajektorien der AL und ihrer Assoziation mit dem SES haben gemischte Ergebnisse erbracht [46, 50]. So beobachteten Merkin et al. einen Anstieg der AL im Laufe der Zeit bei Personen mit niedrigerem SES in den Vereinigten Staaten. Bemerkenswert ist,

dass dieser Anstieg auf Probanden beschränkt war, die anfangs ein niedriges Ausgangsniveau der AL aufwiesen [50]. Im Gegensatz dazu identifizierten van Deurzen und Vanhoutte einen allgemeineren Einfluss der Risikokumulierung auf die AL-Trajektorien in einer englischen Kohorte [46]. Dieser Unterschied zwischen den Ländern betont die Bedeutung der Berücksichtigung kontextueller Faktoren jedes Landes bei der Untersuchung der Trajektorien der AL [46].

Neben den Einflüssen des sozioökonomischen Status gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Umweltfaktoren die AL beeinflussen: Beispielsweise scheinen ungünstige Arbeitsbedingungen und Arbeitsplatzunsicherheiten negativ mit der AL korreliert zu sein [11]. Erhöhte Arbeitsanforderungen ohne soziale Unterstützung oder Entscheidungsspielraum sind bei Männern über 45 Jahren, auch nach Adjustierung für das Rauchverhalten und das Alter, mit höheren AL-Scores verbunden [51]. Es wurde auch gezeigt, dass Erschöpfung, Gratifikationskrisen sowie Burnout-Symptome bei weiblichen Lehrkräften mit höheren allostatischen Werten assoziiert sind [52].

Darüber hinaus gibt es umfangreiche Belege für den Zusammenhang zwischen Lebensgewohnheiten und AL. Dies beinhaltet unter anderem körperliche Aktivität [17, 53, 54], Schlafqualität [55, 56], Ernährung und Körpergewicht [57-61], Alkoholkonsum [17, 54, 62] und Rauchgewohnheiten [63]. In diesem Zusammenhang hat sich das Konzept der AL bewährt, um die Beziehung zwischen sozialer Ungleichheit, Stress und gesundheitlichen Endpunkten zu operationalisieren und es zu ermöglichen, die Beziehungen zwischen sozialen Stressoren und der Gesundheit von Individuen zu untersuchen [10, 11, 20].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der allostatischen Last

Insgesamt sind die Erkenntnisse in Bezug auf geschlechtsspezifische Veränderungen der AL im Laufe des Lebens uneinheitlich [46, 64, 65]. Eine Querschnittsstudie innerhalb der US-Bevölkerung zeigte höhere AL-Scores bei Frauen als bei Männern und zunehmende Unterschiede zwischen den Geschlechtern ab einem Alter von über 60 Jahren [64], während eine longitudinale Kohortenstudie aus England höhere AL-Scores bei Männern und ähnliche Veränderungen der AL im Laufe der Zeit für beide Geschlechter feststellte [46]. Darüber hinaus kann die Auswahl der Biomarker für die Berechnung der AL-Scores geschlechtsspezifische Unterschiede beeinflussen [64, 66]. Frühere Forschungen haben auch geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen sozioökonomischem Status und AL-Scores festgestellt [67]. Da sozioökonomischer Status und andere Determinanten eine Rolle bezüglich der allostatischen Last eines Individuums spielen können, sind weitere Studien erforderlich, um potenzielle geschlechtsspezifische Unterschiede in der AL und deren Veränderungen im Laufe der Zeit besser zu verstehen [11].

Alter und allostatische Last

Ein Anstieg der AL mit dem Alter wurde nachgewiesen. Dies beruht unter anderem auf der Anhäufung von Stressoren im Laufe der Zeit und kann auch durch eine erhöhte Dysregulation in Organsystemen mit zunehmendem Alter erklärt werden [14, 46, 68]. Darüber hinaus haben mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen AL und Gebrechlichkeit [16, 69-71] sowie mit dem Rückgang kognitiver und körperlicher Funktionen festgestellt [14, 15, 71-73].

Messung der allostatischen Last

In der Regel wird eine Kombination mehrerer Biomarker verwendet, um einen AL-Score zu erstellen [8]. Aufgrund der Vielzahl der Studien und der zum Teil limitierten Verfügbarkeit der Biomarker, insbesondere in retrospektiven Analysen, gibt es eine enorme Variation in Bezug auf die Messung der AL [8, 10]. Die am häufigsten verwendete Methode zur Berechnung von AL-Scores besteht darin, jeden Biomarker in eine dichotome Variable umzuwandeln, wobei einem Biomarker ein Punkt zugewiesen wird, wenn er in den Hochrisikobereich fällt, und 0 Punkte, wenn dies nicht der Fall ist. Hierbei wird das hohe Risiko am häufigsten durch das höchste (bzw. niedrigste) Quartil bestimmt, das für jeden Biomarker gemessen wird [10, 74]. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass Biomarker aus mindestens drei Organsystemen (kardiovaskulär, metabolisch und immunologisch) zur Messung der AL verwendet werden sollten und der Score sowohl Biomarker primärer als auch sekundärer Mediatoren enthalten sollte [8]. Darüber hinaus sind sich die meisten Autoren einig, dass die Verwendung von Medikamenten, die die eingeschlossenen Organsysteme beeinflussen (z. B. blutdrucksenkende, lipidsenkende oder antidiabetische Medikamente), durch verschiedene methodische Ansätze berücksichtigt werden sollte [8]. Aufgrund potentieller Ungenauigkeiten bei der Beurteilung der AL-Scores durch Summenscores auf Basis dichotomisierter Variablen, wird in dieser Analyse ein Summenscore von z-standardisierten Biomarker verwendet. Die zusätzliche Integration von Grenzwerten für jeden einzelnen Biomarker gewährleistet die relative Einordnung (in Standardabweichungen) in Bezug auf die Stichprobe zum jeweiligen Messzeitpunkt und im Zeitverlauf [4].

2. Zielstellung

Trotz der Existenz von Längsschnittdaten, die den Einfluss verschiedener Determinanten auf die allostatischen Last (AL) untersuchen, beziehen sich diese mehrheitlich auf multiple Messungen der unabhängigen Variablen, während die AL nur zu einem Zeitpunkt erfasst wurde. Dieser Ansatz übersieht Assoziationen, die möglicherweise innerhalb bestimmter Lebensphasen bestehen oder kumulativen Charakter aufweisen. Außerdem verhindert es die Beurteilung des Einflusses der Determinanten auf die Veränderung der AL-Scores.

Um die Veränderung und die Trajektorien der AL über die Lebenszeit zu explorieren, erfolgt die Untersuchung geschlechts- und altersspezifischer Zusammenhänge von sozioökonomischen und individuellen Verhaltensfaktoren mit der AL in der CARLA-Kohorte (Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle) über einen Zeitraum von fast 20 Jahren. Darüber werden die Zusammenhänge zwischen dem kumulativen sozioökonomischen Status und der sozialen Mobilität in Bezug auf die AL analysiert, um den Effekt kumulativen Stresses näher zu erforschen. Aufgrund der umfassenden Untersuchungen und der großen Anzahl von Parametern bietet die CARLA-Studie die Möglichkeit, längsschnittliche Veränderungen der AL näher zu betrachten. Dabei verfolgt diese Arbeit die folgenden Fragestellungen:

1. Ändern sich die mittleren AL-Scores in der CARLA-Kohorte im Studienzeitraum unterschiedlich für Männer und Frauen sowie zwischen Geburtskohorten?
2. Welche Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen und Verhaltensfaktoren mit den AL-Scores lassen sich feststellen und bleiben diese über den Beobachtungszeitraum bestehen?
3. Trägt der kumulative sozioökonomische Status und die soziale Mobilität zu unterschiedlichen Anfangsniveaus und Verläufen der AL über die Lebenszeit bei?

3. Material und Methoden

Studienpopulation

Diese Arbeit basiert auf einer Analyse der Daten der CARLA-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie, die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Determinanten des erfolgreichen Alterns untersucht. Eine detaillierte Beschreibung der CARLA-Studie wurde an anderer Stelle veröffentlicht [75-77]. Die CARLA-Studie erhielt die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission. Für die vorliegende Analyse war keine weitere ethische Genehmigung notwendig. Mithilfe des Einwohnermeldeamtes der Stadt Halle wurde eine zufällige Stichprobe von 5000 Männern und Frauen aus dem Einwohnermelderegister der Stadt Halle entnommen. Die Stichprobenziehung erfolgte innerhalb folgender Altersgruppen: 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74 und 75–80 Jahre. Die Altersgruppe 75–80 Jahre wurde hierbei überproportional berücksichtigt. Die Basiserhebung fand von Juli 2002 bis Januar 2005 statt, gefolgt von der ersten Nachuntersuchung zwischen März 2007 und März 2010. Die zweite Nachuntersuchung erfolgte zwischen Januar 2013 und Oktober 2013, und die dritte zwischen Oktober 2020 und März 2022 [77]. An der Basiserhebung nahmen 1779 Probanden teil, bei der ersten und dritten Nachuntersuchung waren es 1436 bzw. 477 Probanden. 473 Probanden nahmen an allen vier Untersuchungen teil. Die Teilnahmequote lag bei 64,1 % (68,6 % für Männer und 59,5 % für Frauen), und die Retention betrug 81 %, 77 % und 27 % der ursprünglichen Kohorte bei den Nachuntersuchungen 1 bis 3. Die Studienpopulation wies eine hohe Prävalenz von Bluthochdruck (74 %), Typ-2-Diabetes (15 %) und einen hohen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) (28 kg/m²) bei der Basiserhebung auf [76]. Da die zweite Nachuntersuchung keine Laborparameter enthält, die zur Berechnung der AL-Scores benötigt werden, wurden die Daten der Basiserhebung (CARLA-0), der ersten (CARLA-1) und der dritten Nachuntersuchung (CARLA-3) für diese Analyse genutzt. Für Personen mit fehlenden Daten (85 in der Basiserhebung, 25 in der ersten Nachuntersuchung und 43 in der dritten Nachuntersuchung) wurden die notwendigen Biomarker zur Berechnung der AL-Scores mittels multivariater Imputation durch verkettete Gleichungen (*mice*) imputiert [78].

Allostatische Last und AL-Score

Zur Messung der biologischen Dysregulation wurde ein AL-Score zum Zeitpunkt der Basiserhebung sowie zu den Nachuntersuchungen 1 und 3 berechnet, wobei Daten zu metabolischen, immunologischen, kardiovaskulären und anthropometrischen Maßen herangezogen wurden.

Anthropometrische Indikatoren umfassten den Taillenumfang und den Body-Mass-Index (BMI). Als *metabolische* Messungen wurden Triglyceride (TG), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

(LDL), High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL) und glykiertes Hämoglobin (HbA1c) integriert. *Kardiovaskuläre* Messungen umfassten den systolischen und diastolischen Blutdruck, während das C-reaktive Protein (CRP) als *immunologischer* Parameter verwendet wurde. Da neun Biomarker bei der Basiserhebung und den beiden Nachuntersuchungen gemessen wurden, ergeben sich insgesamt 27 Messungen.

Um diese Messungen zu einem Score zusammenzufassen, erfolgte zunächst die Berechnung standardisierter z-Scores für jeden der neun Biomarker. Durch Summierung dieser standardisierten z-Scores eines jeden Biomarkers ergab sich ein AL-Score für jeden Probanden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und den Nachuntersuchungen 1 und 3. Der Ansatz, z-Scores zur Berechnung von AL-Scores zu verwenden, hat sich durch seine Nutzung in zahlreichen Studien etabliert [4, 79-81] und ermöglicht es, die Kontinuität der gemessenen Variablen zu berücksichtigen [80]. Um einen Vergleich der AL über die Zeit zu ermöglichen, erfolgte die Berechnung der standardisierten z-Scores unter Verwendung von Grenzwerten für ein höheres Risiko, die aus klinischen Leitlinien abgeleitet wurden. Diese klinischen Grenzwerte wurden als Nullpunkt festgesetzt, um anzugeben, wo der Wert jeder Person (in der Einheit von Standardabweichungen) relativ zu diesen Grenzwerten lag. Die klinisch festgelegten Grenzwerte, die in dieser Analyse verwendet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt. Ein hoher standardisierter Score impliziert ein höheres Risiko, mit Ausnahme des High-Density-Lipoproteins. Um niedrigere Werte des High-Density-Lipoproteins, die einem höheren biologischen Risiko entsprechen, widerzuspiegeln und um einen übereinstimmenden Score zu erstellen, wurde der standardisierte Score des High-Density-Lipoproteins mit –1 multipliziert. Durch Addition der einzelnen z-Scores zu einem Summenscore gelang letztlich die differenzierte Wichtung eines jeden Biomarkers entsprechend seiner Abweichung vom Mittelwert des Grenzwerts.

Trotz der begründeten Entscheidung, z-Scores zu verwenden, erfolgte die Berechnung zweier alternativer Summenscores für die AL, um zu überprüfen, ob sich Unterschiede basierend auf der Operationalisierungsmethode ergeben. Zunächst erfolgte die Vergabe eines Punktes, wenn der Biomarker in die Hochrisikokategorien gemäß den klinischen Leitlinien fiel. In Anlehnung an frühere Studien wurde im Rahmen eines zweiten alternativen Scores ein halber Punkt hinzuzufügt, wenn Probanden Medikamente einnahmen und niedrige Werte für Blutdruck, Glykohämoglobin oder Lipide hatten [10, 82]. Im Vergleich der drei AL-Scores konnten keine Unterschiede in den Trends der AL gefunden werden In Anbetracht dessen ist davon auszugehen, dass der Ansatz, z-Scores zu verwenden, im Kontext unserer Kohorte angemessen ist.

Tabelle 1: Biomarker zur Berechnung des AL-Scores und deren Cut-off-Werte (entsprechende Publikationen sind in Klammern angegeben)

Biomarker	Cut-off-Werte
Taillenumfang	94 cm für Männer and 80 cm für Frauen [83]
Body Mass Index (BMI)	30 kg/m^2 [83]
CRP[a]	3 mg/l [84]
Triglyceride	1,7 mmol/l (150 mg/dl) [85]
LDL[b]	3,0 mmol/l (115mg/dl) [85]
HDL[c]	1,0 mmol/l (40 mg/dl) für Männer
	1,2 mmol/l (48mg/dl) für Frauen [85]
$HbA1_c$[d]	7% (53 mmol/l) [85]
RR_{sys}[e]	140 mmHg [85]
RR_{dia}[f]	90 mmHg [85]

[a]c-reactive protein, [b]low-density lipoprotein, [c]high-density lipoprotein, [d]glycated hemoglobin, [e]systolic blood pressure, [f]diastolic blood pressure

Demografische Variablen

Informationen zu demografischen Variablen wurden bei der Basiserhebung erfasst. Für alle Analysen wurden das Alter zur Basiserhebung, sowie das Geschlecht berücksichtigt. Geburtsjahrgänge, die als kategoriale Variable zu Geburtskohorten zusammengefasst wurden, umfassten die folgenden Jahrgänge: 1920er (1922–1929), 1930er (1930–1939), 1940er (1940–1949), 1950er (1950–1957). Dabei ist es wichtig, die Unterscheidung von Alters- und Kohorteneffekten auf die AL und ihre Entwicklung im Lauf der Zeit zu betonen, da die sich verändernden Umstände, die Individuen während ihres Lebens erfahren, sowie die spezifischen Einflussfaktoren jeder Kohorte berücksichtigt werden sollten [46]. Die Integration der Variable "Zeit" in Jahren seit dem Baseline-Interview erlaubte im Rahmen des gemischt linearen Modells die Bewertung der Veränderung der AL im Laufe der Zeit. "Zeit" wurde kontinuierlich kodiert und repräsentiert die jährliche Veränderung der AL eines Individuums.

Sozioökonomische Variablen

In Anlehnung an Lampert et al. (2013) wurden drei Variablen als Surrogatparameter zur Messung des sozioökonomischen Status (SES) verwendet [86]. Das Netto-Haushaltsäquivalenzeinkommen (unter Berücksichtigung der Anzahl der Personen im Haushalt) bei der Basiserhebung wurde in sieben Kategorien klassifiziert (< 500 € ; 500 -< 750 € ; 750 -< 1000 € ; 1000 -< 1500 € ; 1500 -< 2000 € ; 2000 -< 2500 € ; >= 2500 €) [75]. Um den Einfluss niedriger und höherer Äquivalenzeinkommen auf die AL zu differenzieren, erfolgte die Kategorisierung der

Äquivalenzeinkommen in ein niedriges und hohes Einkommen basierend auf dem mittleren Äquivalenzeinkommen in Ostdeutschland im Jahr 2003 [87]. Teilnehmer mit einem Äquivalenzeinkommen unter 1500 € wurden der Kategorie „niedriges Einkommen“ zugeordnet, alle anderen in die Kategorie „hohes Einkommen“.

Bildung wurde durch den höchsten erreichten Schulabschluss gemessen (kein Schulabschluss, Volksschule (Hauptschule), Realschule, Oberschule (POS in der DDR), Fachhochschulreife, Abitur). Eine Dichotomisierung in „niedriges Bildungsniveau“ (niedriger als Oberschule) und „hohes Bildungsniveau“ (Oberschule (POS in der DDR) oder höher) wurde vorgenommen. Da der/die jüngste in die Kohorte eingeschlossene Proband/-in zur Baseline-Untersuchung 44 Jahre alt war und das Durchschnittsalter 58 Jahre betrug, wurde der Bildungsstand als zeitinvariant betrachtet.

Der Berufsstatus wurde in 7 Kategorien gemessen (ungelernter Arbeiter; angelernt, gelernter Arbeiter, Landwirt; Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter; qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamter; selbstständig <10 Mitarbeiter; hochqualifizierter Angestellter, höherer Beamter, selbstständiger Akademiker/Berufstätiger; Angestellter mit komplexer Führung, leitender Beamter, selbstständig >=10 Mitarbeiter). Die Kategorien einschließlich des qualifizierten Angestellten/mittleren Beamten wurden als „niedriger Berufsstatus“ betrachtet, während die weiteren Kategorien als „hoher Berufsstatus“ eingestuft wurden.

Kumulativer sozioökonomischer Status und soziale Mobilität

In der Analyse der AL-Trajektorien wurde der Einfluss des Sozialstatus und dessen Veränderung im Lebensverlauf auf die AL berücksichtigt. Zur Operationalisierung kam ein aggregierter, nach Winkler modifizierter, Index der sozialen Schichten zum Einsatz, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen [88, 89]. Durch die Betrachtung des SES in der Kindheit und zur Baseline-Untersuchung konnten kumulative Aspekte und mögliche Veränderungen des SES im Laufe des Lebens einbezogen werden. Die Klassifizierung und Kodierung des SES in der Kindheit basierte auf den gleichen Informationen wie der soziale Klassenindex nach Winkler, jedoch in Bezug auf die Eltern der Befragten: Daten zum Bildungsstand, zur Berufsausbildung, zum beruflichen Status und zum Nettoeinkommen von Vater und Mutter wurden erhoben. Diese Daten wurden dann in einen dreistufigen Index für den SES in der Kindheit umgewandelt, wobei ein doppeltes Gewichtungsschema für die Informationen des Vaters verwendet wurde. Um den kumulativen Aspekt des SES zu berücksichtigen, wurde die Summe des SES in der Kindheit und des SES im Erwachsenenalter als kumulativer SES (Spanne 0–4) genutzt. Dieser Ansatz ähnelt den einzigen beiden anderen Studien, die den Zusammenhang zwischen kumulativem SES und AL-Trajektorien untersuchten [46, 50].

Aus der Berechnung der Differenz zwischen dem SES zur Baseline-Erhebung und dem SES in der Kindheit ergab sich eine Variable der sozialen Mobilität, welche einen Score von -2 (absteigende soziale Mobilität) bis +2 (aufsteigende soziale Mobilität) aufwies. Dadurch konnte ein Zusammenhang zwischen sozialer Mobilität und verschiedenen Niveaus, sowie Trajektorien der AL exploriert werden.

Kovariablen

Um den Einfluss von Lebensstilvariablen zu bewerten, wurde der Rauchstatus (aktueller Raucher, Ex-Raucher, Nieraucher) und die kumulativen Packungsjahre in das multiple Regressionsmodell aufgenommen. Des Weiteren flossen der Alkoholkonsum (g/Tag) und die sportliche Aktivität (Sport in h/Woche) in die Analyse ein. Die AL wird auch von anderen sozialen Determinanten der Gesundheit wie Familienstand und Anzahl der Kinder beeinflusst. Daher wurde der Familienstand, kodiert als ledig, verheiratet, geschieden und verwitwet, sowie die Anzahl der leiblichen Kinder in die Analysen aufgenommen.
Für die Medikamenteneinnahme wurde folgende Medikation berücksichtigt: die Einnahme von Antihypertensiva, von lipidsenkenden Medikamenten und von Antidiabetika.

Statistische Analyse

Deskriptive Analyse und lineare Regressionsmodelle

Für die deskriptive Analyse und die linearen Regressionsmodelle wurde die Stichprobe verwendet, in der jeder Proband an jeder Nachuntersuchung teilgenommen hatte (n = 473). Diese Stichprobe wird im Weiteren als Subpopulation (n = 473) bezeichnet. Hintergründe zur Auswahl der Stichprobe sind im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ausgeführt (siehe unten). In einem ersten Schritt erfolgten deskriptive Analysen, um die AL in der Studienkohorte zu jedem der drei Zeitpunkte zu untersuchen. Da es sich um eine explorative Analyse handelt, werden Mittelwerte und Konfidenzintervalle anstelle des p-Werts präsentiert, um eine Fehlinterpretation im Sinne eines multiplen Testens oder p-Hacking zu vermeiden [90, 91].
In einem zweiten Schritt folgten multiple lineare Regressionsmodelle, um den Zusammenhang individueller sozioökonomischer Variablen (Einkommen, Bildung und beruflicher Status) und Verhaltensfaktoren (Tabakkonsum, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität, Familienstand, Anzahl der Kinder) mit den AL-Scores zu explorieren. Eine Adjustierung für Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und Medikamenteneinnahme zu den verschiedenen Zeitpunkten wurde berücksichtigt.
Dafür kamen zwei verschiedene Modelle zur Anwendung: Im ersten Modell wurden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Faktoren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und den AL-Scores nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 4 Jahren zur

ersten Nachuntersuchung untersucht. Im zweiten Modell wurden die Zusammenhänge dieser Faktoren mit den AL-Scores zur dritten Nachuntersuchung nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von fast 17 Jahren analysiert. Zusätzlich erfolgte die nach Geschlecht stratifizierte Analyse der beiden Modelle.

Linear gemischtes Modell für Längsschnittanalysen

Zur Anwendung des linear gemischten Modells (LMM) war die Verwendung *der Gesamtpopulation (n = 1779)* möglich. Details hierzu finden sich in den Sensitivitätsanalysen. Zum Verständnis der demographischen, sozioökonomischen und behavioralen Eigenschaften der *Gesamtpopulation (n = 1779)* wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Die Nutzung eines linearen gemischten Modells diente im Weiteren dazu zwei Aspekte der AL zu untersuchen: das Ausgangsniveau der AL bei der ersten Untersuchung und die Veränderung der AL über einen durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 17 Jahren. Durch die Verwendung des LMM konnten Zufallseffekte sowohl für das Ausgangsniveau (Intercept) als auch für die Steigung (slope) einbezogen werden, was wichtige Implikationen für die vorliegende Forschung hatte. Erstens ermöglichte die Einführung eines zufälligen Intercepts für den AL-Score zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung die Berücksichtigung individueller Unterschiede im initialem AL-Score und erfasste die Unterschiede zwischen den Teilnehmern. Zweitens ermöglichte die Einführung einer zufälligen Steigung die Erfassung individueller Verläufe der AL im Zeitverlauf für jeden Teilnehmer und erfasste die Veränderungen der AL innerhalb der Individuen. Somit wurden die wiederholten Messungen der AL als Cluster innerhalb der Individuen modelliert [92]. Um die durchschnittliche Veränderung der AL-Scores im Zeitverlauf zu schätzen, wurde die Variable "Zeit" (gemessen in Jahren seit der Baseline-Untersuchung) in das Modell eingeführt. Diese Variable wurde als metrische Variable behandelt, da die Nachuntersuchungszeiträume bei den Teilnehmern unterschiedlich waren. Konsistent mit der zuvor erwähnten Erklärung wurde erlaubt, dass der Effekt der "Zeit" zufällig zwischen den Individuen variiert.
Die Erstellung eines Basismodells ohne Prädiktoren (einschließlich nur der Cluster-Variable als unabhängige Variable) ermöglichte die Bewertung der Varianz auf individueller Ebene. Die anschließende Einführung der "Zeit" als Zufallseffekt erlaubte die Veränderung der AL über den Beobachtungszeitraum zu bewerten . Danach folgte die Entwicklung separater Modelle, in denen feste Effekte für Geschlecht, kumulativen SES, soziale Mobilität und Geburtsjahrgänge sowie ein Interaktionsterm mit der Zeit eingeführt wurden. Diese Modelle ermöglichten es, den Zusammenhang zwischen jedem Prädiktor und den Unterschieden in der AL zwischen und innerhalb der Individuen zu untersuchen. Im folgenden Modell werden im einem umfassenden Ansatz, alle Variablen gleichzeitig einbezogen. Schließlich erfolgte die Ergänzung der

Störfaktoren, um für das Alter, die Packungsjahre des Tabakkonsums, den Alkoholkonsum und die sportliche Aktivität sowie die Medikamenteneinnahme zu adjustieren.
Das lineare gemischte Modell wurde in Rstudio mit der 'lmer'-Funktion berechnet, da diese Funktion ein partielles Pooling der Originaldaten bietet. Dieser Ansatz ist besonders geeignet, wenn nur wenige Datenpunkte pro Cluster vorhanden sind, da er eine Überschätzung der individuellen Variation in der Steigung vermeidet [93]. Zudem wurden kontinuierliche Prädiktoren um eine Standardabweichung skaliert. Es werden Regressionskoeffizienten und deren robuste 95 %-Konfidenzintervalle, welche mittels *bootstrapping* ermittelt wurden, berichtet [94, 95].

Sensitivitätsanalysen

Angesichts der abnehmenden Stichprobengröße im Verlauf der Nachfolgeuntersuchungen waren mehrere Sensitivitätsanalysen notwendig, um eine Robustheit der Ergebnisse zu gewährleisten und einen Selektionsbias zu vermeiden.
In einem ersten Schritt wurde eine deskriptive und analytische Sensitivitätsanalyse mit der *Gesamtpopulation (n = 1779)* und denjenigen Probanden durchgeführt, welche an jeder Nachuntersuchung teilgenommen hatten (n = 473). Letzt genannte wird als *Subpopulation (n = 473)* bezeichnet. Die deskriptive Zusammenfassung der *Gesamtpopulation (n = 1779)* findet sich im Anhang (Anhang, Tabelle 10), die der *Subpopulation (n = 473)* ist in Tabelle 2 zu finden. Unterschiede zwischen diesen Stichproben wurden mittels t-Tests (für kontinuierliche Variablen) oder $\chi 2$-Tests (für kategoriale Variablen) ermittelt. Es werden die mittlere Differenz und 95 %-Konfidenzintervalle berichtet: Teilnehmer der *Subpopulation (n = 473)* waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung jünger (-6,6 Jahre, 95 % KI: [-7,4; -5,8]), hatten ein höheres Einkommen, Bildungsniveau und beruflichen Status, berichteten über weniger Packungsjahre (7,5 Packungsjahre gegenüber 10,4 Packungsjahre; -2,7 Packungsjahre, 95 % KI: [-4,19; -1,69]), trieben mehr Stunden Sport pro Woche (0,95 h/Woche gegenüber 0,75 h/Woche; +0,2h/Woche, 95 % KI: [0,05; 0,35]) und hatten einen geringeren Anteil an Medikamenteneinnahme (z. B. Antihypertensiva, 0,38 gegenüber 0,55, $\chi 2$= 77,201, p-Wert: <2,2e-16). Nur der Alkoholkonsum (12,0 g/Tag gegenüber 11,4 g/Tag, 95 % KI: [-0,89; 2,19]) unterschied sich nicht zwischen der Subgruppe und der Gesamtstichprobe. Um den Einfluss des Musters der fehlenden Daten auf die Ergebnisse zu bewerten, wurden die linearen Regressionsmodelle für die Ges*amtpopulation* von CARLA-0 (n = 1779) und CARLA-1 (n = 1436) durchgeführt und mit den Ergebnissen der Regressionsmodelle für die *Subpopulation* von CARLA-0 (n = 473) und CARLA-1 (n = 473) verglichen. Da sich die Effektschätzer nur nominell unterschieden, aber nicht in ihrer Richtung und Relevanz, wird mit der Analyse der *Subpopulation (n = 473*) fortgefahren.

Im zweiten Schritt folgte die Analyse des Musters der fehlenden Daten, in dem eine deskriptive Sensitivitätsanalyse der *Gesamtstichprobe* im Vergleich zu den vollständigen Fällen (complete cases, n = 396) durchgeführt wurde. Dies erbrachte ein *Missing at Random (MAR)*. Weitere Informationen zu dieser Sensitivitätsanalyse sind im Anhang ersichtlich (Anhang Tabelle 11). Unter Verwendung eines linearen gemischten Models sollte die Verwendung der *Maximum-Likelihood-Schätzung* zur validen Parameterschätzung, bei fehlenden Daten unter *Missing at Random* geeignet sein [92], sodass die Anwendung der *Gesamtpopulation (n = 1779)* für diese Analyse möglich schien. Aufgrund der deutlich abnehmenden Retention im Nachuntersuchungszeitraum, wurden die bisherigen Analysen um zusätzliche Sensitivitätsanalysen erweitert.

Im Vergleich der Ergebnisse des linearen gemischten Modells für die *Gesamtpopulation (n = 1779)* mit der *Subpopulation (n = 473)* stimmten die Effektschätzer in ihrer Richtung und Größenordnung bei beiden Stichproben überein. Darüber hinaus wurde eine Analyse ergänzt, die nach der Wahrscheinlichkeit der wiederholten Teilnahme gewichtet war. Hierfür wurde die Wahrscheinlichkeit der wiederholten Teilnahme jedes Teilnehmers anhand einer Regressionsanalyse basierend auf Prädiktoren, die aus der Literatur bekannt sind, berechnet. Die verwendeten Prädiktoren waren: Alter, Geschlecht, AL-Score bei der Eingangsuntersuchung und sozialer Status nach Winkler. Anschließend wurde die gewichtete Analyse sowohl mit der *Gesamtpopulation (n = 1779)* als auch mit der *Subpopulation (n = 473)* durchgeführt. In der *Gesamtpopulation (n = 1779)* unterschieden sich die Ergebnisse nicht. Die inhaltlichen Schlussfolgerungen blieben unverändert, die Effektgrößen waren nahezu identisch. In der *Subpopulation (n = 473)* unterschieden sich die Effektschätzungen nur geringfügig. Die Richtung der Effektschätzer blieb gleich. Schlussfolgernd wir das lineare gemischte Modell für die *Gesamtpopulation (n = 1779)* verwendet. Im Anhang (Anhang, Tabelle 12 und 13) werden zur vereinfachten Darstellung die nach Wiederteilnahmewahrscheinlichkeit gewichteten Analysen des vollständigen Modells dargestellt.

4. Ergebnisse

Demografische Merkmale der Subpopulation zur Baseline

Die Stichprobe für das lineare Regressionsmodell bestand aus 473 Teilnehmern, von denen 245 Männer (52 %) und 228 Frauen (48 %) im Alter von 45 bis 80 Jahren waren. Das durchschnittliche Alter bei der Baseline-Untersuchung betrug 58 Jahre.

Zwischen Männern und Frauen bestanden erhebliche Unterschiede in den Basismerkmalen wie Familienstand, Alkoholkonsum, Nikotinnutzung und Packungsjahren: 83 % der Männer, aber nur 71 % der Frauen waren bei der Baseline-Untersuchung verheiratet. Im Gegensatz dazu war der Anteil verwitweter Frauen deutlich höher (10 % der Frauen gegenüber 2 % der Männer).

Geschlechtsunterschiede zeigten sich auch bei den Lebensstilfaktoren: Im Durchschnitt konsumierten Männer 3,6 mal so viel Alkohol als Frauen (18,4 g/Tag gegenüber 5,2 g/Tag) und gaben durchschnittlich 10,8 Packungsjahre an, während Frauen 3,9 Packungsjahre aufwiesen. Zudem gaben nur 36 % der Männer, aber 66 % der Frauen an, nie geraucht zu haben. Der Anteil aktueller Raucher war bei Männern höher als bei Frauen (22 % gegenüber 15 %). Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf sportliche Aktivität und Medikamenteneinnahme zwischen Männern und Frauen festgestellt. Details zu den demografischen, sozioökonomischen und verhaltensbezogenen Variablen zur Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Veränderungen der sozioökonomischen und verhaltensbezogenen Variablen im Untersuchungszeitraum

In der Kohorte änderten sich das Haushalts-Nettoäquivalenzeinkommen und der berufliche Status von der Eingangs- bis zur ersten Nachuntersuchung nicht relevant. Der Anteil der Teilnehmer, die Antihypertensiva einnahmen, stieg bei der ersten Nachuntersuchung im Vergleich zur Eingangsuntersuchung um 19 Prozentpunkte bei Frauen und um 10 Prozentpunkte bei Männern (Anhang, Tabelle 14). Ähnliche Entwicklungen wurden bei antidiabetischen und lipidsenkenden Medikamenten beobachtet.

Des Weiteren änderten sich die Lebensstilfaktoren im Laufe der Zeit. Zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung sank der Anteil der aktuellen und gelegentlichen Raucher bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu den aktuellen Rauchern zur Baseline-Untersuchung (-5,2 Prozentpunkte bei Männern und -3,4 Prozentpunkte bei Frauen). Zudem erhöhte sich die wöchentliche sportlichen Aktivität um 0,75 Stunden bei Männern und 0,95 Stunden bei Frauen.

Tabelle 2: Demographische, sozioökonomische und Verhaltensfaktoren der Subpopulation zur Eingangsuntersuchung

Charakteristika		Männer n=245	Frauen n=238	Gesamt n=473
Durchschnittsalter (Jahre)		57.9	57.6	**57.7**
Einkommen	niedrig[a]	50.2%	53.5%	**51.8%**
	hoch	49.8%	46.5%	**48.2%**
Bildung	niedrig[b]	17.1%	19.7%	**18.3%**
	hoch	82.9%	80.3%	**81.6%**
Beruf	niedrig[c]	49.8%	77.2%	**63.0%**
	hoch	52.2%	22.8%	**37.0%**
Anzahl der Kinder (Durchschnitt)		1.73	1.56	**1.65**
Familienstand	Geschieden	11.0%	13.4%	**12.2%**
	Verheiratet	82.9%	71.1%	**77.1%**
	Single	4.1%	5.6%	**4.8%**
	Verwitwet	2.0%	9.9%	**5.9%**
Nikotinkonsum	Raucher	21.6%	14.5%	**18.2%**
	Ehemaliger Rauchen	42.9%	19.7%	**31.7%**
	Nieraucher	35.5%	65.8%	**50.1%**
Alkoholkonsum	g/Tag (Durchschnitt)	18.4	5.2	**12.0**
Packyears	Jahre (Durchschnitt)	10.8	3.9	**7.5**
Sportliche Aktivität	Stunden/Woche (Durchschnitt)	0.95	0.94	**0.95**
Antihypertensive Medikation	Ja	34.3%	42.1%	**38.1%**
Lipidsenkende Medikation	Ja	10.6%	7.9%	**9.3%**
Antidiabetische Medikation	ja	4.1%	4.8%	**4.4%**

[a] Netto-Äquivalenzeinkommen pro Haushalt < 1500€, [b] Realschule oder niedriger, [c] ungelernte Arbeiter, angelernte oder gelernte Arbeiter, Landwirt, Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter , qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamte

AL-Scores der Subpopulation zur Eingangs- und in den Nachuntersuchungen

Von den insgesamt 27 Variablen (drei Untersuchungszeitpunkte mit je neun Biomarkern) waren acht Variablen für alle Studienteilnehmer vollständig. Bei 13 der Variablen gab es maximal fünf fehlende Datenpunkte. Bei weiteren sechs Variablen gab es bis zu 33 fehlende Datenpunkte. Eine detaillierte Aufschlüsselung der fehlenden Datenpunkte findet sich im Anhang (Anhang, Tabelle 15).

Die durchschnittlichen AL-Scores sanken im Untersuchungszeitraum von -1,66 (95 %-KI: -1,98; -1,34) zur Baseline-Untersuchung auf -2,30 (95 %-KI: -2,57; -2,02) zu der dritten Nachuntersuchung. Das bedeutet, dass in den 20 Jahren zwischen den Untersuchungen der durchschnittliche AL-Scores um etwa eine halbe Standardabweichung in der Subkohorte gesunken ist.

Männer, Teilnehmer mit niedrigem Bildungs- oder Berufsstand sowie Teilnehmer, die antidiabetische oder antihypertensive Medikamente einnahmen, wiesen höhere durchschnittliche AL-Scores im Vergleich zur gesamten Subkohorte in allen Untersuchungen auf. Weitere Informationen zu den durchschnittlichen AL-Scores für Baseline- und Nachuntersuchungen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Basismerkmalen, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Ergebnisse der alternativ berechneten AL-Scores finden sich im Anhang (Anhang, Tabelle 16).

Tabelle 3: AL-Scores zu Baseline-Untersuchung und Follow-Ups (FU)

		AL-Score Baseline (n=473) Durch-schnitt [95 % KI]	**AL-Score 1. FU (n=473) Durch-schnitt [95 % KI]**	**AL-Score 3. FU (n=473) Durch-schnitt [95 % KI]**
	Gesamt	-1.66 [-1.98; -1.34]	-2.14 [-2.45; -1.83]	-2.30 [-2.57; -2.02]
Geschlecht	Männer (n = 245)	-0.90 [-1.32; -0.48]	-1.63 [-2.04; -1.22]	-2.08 [-2.47; -1.70]

	Frauen (n = 228)	-2.47 [-2.93; -2.01]	-2.69 [-3.16; -2.22]	-2.53 [-2.93; -2.12]
Einkommen	Niedriges Einkommen [a]	-1.51 [-1.95; -1.07]	-2.02 [-2.46; -1,59]	-2,19 [-2.57; -1.81]
	Hohes Einkommen	-1.81 [-2.28; -1.35]	-2.27 [-2.72; -1.82]	-2,41 [-2.81; -2.00]
Bildung	Niedrige Bildung[b]	-0.96 [-1.69; -0.22]	-1.29 [-2.02; -0.56]	-2.01 [-2.62; -1.39]
	Hohe Bildung	-1.82 [-2.17; -1.46]	-2.33 [-2.67; -1.99]	-2.36 [-2.67; -2.05]
Beruf	Niedriger Berufsstatus[c]	-1.53 [-1.93; -1.12]	-1.85 [-2.25; -1.14]	-2.06 [-2.41; -1.71]
	Hoher Berufsstatus	-1.88 [-2.40; -1.37]	-2.64 [-3.12; -2.15]	-2.70 [-3.15; -2.26]
Rauchstatus	Raucher	-1.61 [-2.53; -0.69]	-2.37 [-3.28; -1.46]	-2.28 [-3.03; -1.55]
	Ehemaliger Raucher	-1.06 [-1.58; -0.54]	-1.75 [-2.27; -1.23]	-2.22 [-2.70; -1.74]
	Nieraucher	-2.05 [-2.48; -1.62]	-2.31 [-2.72; -1.90]	-2.35 [-2.73; -1.97]
Familienstand	Single	-2.08 [-3.55; -0.61]	-2.93 [-4.43; -1.43]	-2.72 [-3.99; -1.44]
	Verheiratet	-1.49 [-1.86; -1.23]	-2.01 [-2.37; -1.66]	-2.17 [-2.49; -1.86]

	Geschieden	-2.34 [-3.14; -1.54]	-2.82 [-3.78; -1.87]	-2.78 [-3.62; -1.93]
	Verwitwet	-2.06 [-3.49; -0.63]	-1.72 [-2.81; -0.62]	-2.61 [-3.73; -1.49]
Medikamenteneinnahme	Antihypertensive Medikation	-0.49 [-0.98; 0.01]	-1.22 [-1.69; -0.74]	-1.89 [-2.35; -1.43]
	Lipidsenkende Medikation	-1.00 [-2.04; 0.03]	-1.07 [-2.20; -0.04]	-1.60 [-2.59; -0.61]
	Antidiabetische Medikation	0.75 [-1.01; 2.51]	0.97 [-0.90; 2.85]	-1.43 [-2.66; -0.20]

[a] Netto-Äquivalenzeinkommen pro Haushalt < 1500€, [b] Realschule oder niedriger, [c] ungelernte Arbeiter, angelernte oder gelernte Arbeiter, Landwirt, Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter , qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamte

Stratifizierung der AL-Scores nach Geschlecht und Alter

Zu allen Untersuchungszeitpunkten hatten Frauen einen niedrigeren AL-Score als Männer. Demgegenüber war ein Rückgang der AL-Scores im Nachbeobachtungszeitraum in der Subpopulation bei Männern sichtbar, jedoch nicht bei Frauen. Der AL-Score der Männer sank von -0,90 (95 %-KI: -1,32; -0,48) zur Eingangsuntersuchung auf -2,08 (95 %-KI: -2,47; -1,70) zur dritten Nachuntersuchung. Im Gegensatz dazu sank der durchschnittliche AL-Score bei Frauen von -2,47 (95 %-KI: -2,93; -2,01) zur Eingangsuntersuchung auf -2,69 (95 %-KI: -3,16; -2,22) zur ersten Nachuntersuchung, stieg jedoch bei der letzten Nachuntersuchung wieder auf ein Niveau, das vergleichbar mit dem AL-Score zur Baseline war (-2,53 (95 %-KI: -2,93; -2,12)).

Der folgende Boxplot (Abbildung 1) zeigt eine stratifizierte Analyse der AL-Scores nach Geschlecht und Alter. Aus Gründen der Einfachheit und zur Veranschaulichung wurde die Kohorte in zwei Alterskategorien unter Berücksichtigung des Medians unterteilt (über 57 Jahre vs. unter 57 Jahre). Detailliertere Informationen zur stratifizierten Analyse (einschließlich Konfidenzintervalle und aller Altersgruppen) finden sich im Anhang (Anhang Tabelle 17 und 18). Der AL-Score der Männer in der jüngeren Alterskategorie (<65 Jahre) war zu allen Untersuchungszeitpunkten höher als der AL-Score der Frauen. Während des

Untersuchungszeitraums sank der AL-Score jeder Alterskategorie bei den Männern allmählich. Obwohl Frauen in den Alterskategorien unter 65 Jahren niedrigere Werte als Männer hatten, überholten sie diese in den Alterskategorien über 65 Jahre. Da die Konfidenzintervalle einiger Alterskategorien überlappen, müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

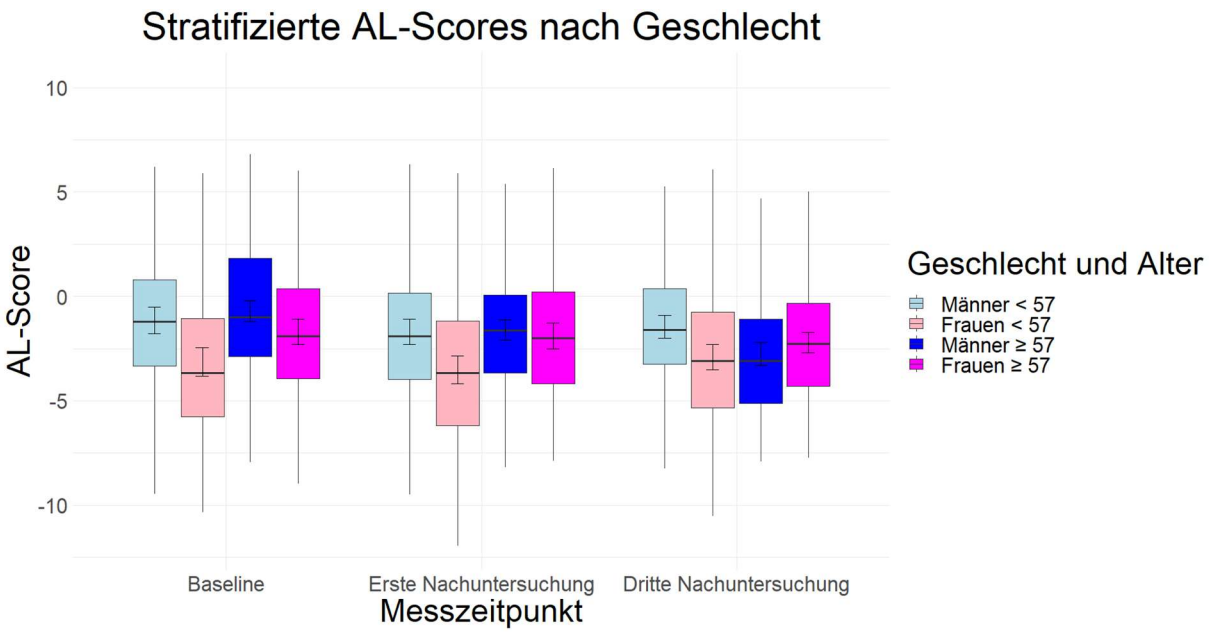


Abbildung 1: AL-Scores stratifiziert nach Geschlecht und Alter in der CARLA-Studie

Lineare Regressionsanalysen

In der analysierten Stichprobe war der berufliche Status in allen Modellen mit den AL-Scores assoziiert, wobei ein niedriger Status mit höheren AL-Scores einherging. Bei der Berechnung separater Regressionsmodelle für jedes Geschlecht hielt diese Assoziation bei Männern an.

Es gab keine Assoziation zwischen Bildung oder Einkommen und den AL-Scores in den Regressionsmodellen. In Bezug auf die verhaltensbezogenen Variablen war die Anzahl der wöchentlichen Stunden sportlicher Aktivität in der gesamten Subpopulation und bei Frauen negativ mit den AL-Scores in beiden Nachuntersuchungen verbunden. Weiterhin zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen Alter (in Jahren) und den AL-Scores zur ersten Nachuntersuchung für Frauen, jedoch nicht für Männer. Interessanterweise war das weibliche Geschlecht mit niedrigeren AL-Scores in beiden Nachuntersuchungen assoziiert, was darauf hinweist, dass die Unterschiede in den AL-Scores zwischen den Geschlechtern innerhalb einer alternden Kohorte abnehmen. Es wurden keine Assoziationen zwischen Rauchstatus, Alkoholkonsum und Familienstand gefunden. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Faktoren, die mit dem AL-Score assoziiert sind (multivariable Regressionsanalyse für das erste Follow-Up)

	Erstes Follow-Up (Gesamt)	Erstes Follow-Up (Männer)	Erstes Follow-Up (Frauen)
	β	β	β
	95 % KI	95 % KI	95 % KI
(Intercept)	-1.39	-3.33	-2.95
	[-3.66, 0.88]	[-6.73, 0.06]	[-5.54, -0.36]
Hohes Einkommen vs. niedrig[a]	0.44	0.56	0.15
	[-0.20, 1.08]	[-0.30, 1.43]	[-0.84, 1.14]
Hohe Bildung vs. niedrig[b]	-0.14	-0.37	0.06
	[-1.02, 0.73]	[-1.72, 0.98]	[-1.20, 1.33]
Hoher Berufsstatus vs. niedrig[c]	-1.20	-1.06	-0.99
	[-1.88, -0.52]	[-2.02, -0.11]	[-2.09, 0.11]
Ehemaliger Raucher[d]	0.27	0.03	0.18
	[-0.72, 1.25]	[-1.26, 1.32]	[-1.64, 1.99]
Nieraucher[d]	0.27	-0.36	-0.12
	[-0.90, 1.44]	[-2.03, 1.31]	[-2.30, 2.05]
Verheiratet[e]	0.28	1.59	-0.57
	[-1.21, 1.77]	[-1.24, 4.43]	[-2.42, 1.28]
Geschieden[e]	-0.09	1.25	-1.23
	[-1.78, 1.60]	[-1.91, 4.41]	[-3.25, 0.79]
Verwitwet[e]	0.60	1.66	-0.56
	[-1.07, 2.27]	[-1.23, 4.55]	[-2.53, 1.42]
Packyears[f]	0.04	0.16	-0.48
	[-0.46, 0.54]	[-0.50, 0.82]	[-1.22, 0.25]
Alkoholkonsum[f]	0.11	0.01	0.09
	[-0.27, 0.48]	[-0.43, 0.46]	[-0.41, 0.60]
Sport[f]	-0.54	-0.31	-0.74
	[-0.82, -0.26]	[-0.72, 0.09]	[-1.17, -0.32]
Anzahl der Kinder[f]	0.26	0.16	0.33
	[-0.08, 0.61]	[-0.38, 0.69]	[-0.10, 0.77]
Alter[f]	0.19	-0.29	0.80
	[-0.07, 0.59]	[-0.77, 0.19]	[0.31, 1.28]

Frauen (Ref.: Männer)	-1.21 [-1.93, -0.49]		
Einnahme antidiabetischer Medikation vs. Keine	1.54 [0.92, 2.16]	1.45 [0.56, 2.33]	1.75 [0.85, 2.66]
Einnahme lipidsenkender Medikation vs. Keine	-0.34 [-1.15, 0.47]	-0.41 [-1.56, 0.75]	-0.05 [-1.27, 1.17]
Einnahme antihypertensiver Medikation vs. Keine	2.55 [0.71, 4.38]	2.75 [0.12, 5.38]	2.11 [-0.49, 7.70]
N	473	245	228
R^2	0.21	0.17	0.31

Standardfehler sind heteroskedastizitätsrobust.

[a] Netto-Äquivalenzeinkommen pro Haushalt < 1500€, [b] Realschule oder niedriger, [c] ungelernte Arbeiter, angelernte oder gelernte Arbeiter, Landwirt, Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter , qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamte, [d] Referenz: Raucher, [e] Referenz: single, [f]Kontinuierliche Variablen sind skaliert mit 1 s.d.

Tabelle 5: Faktoren, die mit dem AL-Score assoziiert sind (multivariable Regressionsanalysen für das dritte Follow-Up)

	Zweites Follow-Up (Gesamt)	Zweites Follow-Up (Männer)	Zweites Follow-Up (Frauen)
	β	β	β
	[95 % KI]	[95 % KI]	[95 % KI]
(Intercept)	- 2.11	-1.15	-4.79
	[-4.04, -0.17]	[-3.95, 1.64]	[-7.67, -1.91]
Hohes Einkommen vs. niedrig[a]	0.15	-0.59	0.73
	[-0.43, 0.72]	[-1.42, 0.25]	[-0.11, 1.57]
Hohe Bildung vs. niedrig[b]	-0.20	0.42	-0.67
	[-0.95, 0.55]	[-0.84, 1.68]	[-1.72, 0.39]
Hoher Berufsstatus vs. niedrig[c]	-0.83	-0.72	-0.58
	[-1.44, -0.23]	[-1.61, 0.17]	[-1.52, 0.35]
Ehemaliger Raucher[d]	-0.06	-0.84	0.82
	[-0.93, 0.81]	[-1.91, 0.24]	[-0.99, 2.63]
Nieraucher[d]	0.16	-1.04	1.08
	[-0.86, 1.17]	[-2.32, 0.25]	[-1.05, 3.21]
Verheiratet[e]	0.44	-0.47	0.97
	[-0.90, 1.79]	[-2.79, 1.86]	[-0.97, 2.92]
Geschieden[e]	0.05	-0.84	0.29
	[-1.45, 1.55]	[-3.39, 1.71]	[-1.83, 2.42]
Verwitwet[e]	0.12	-1.89	0.81
	[-1.62, 1.86]	[-6.12, 2.34]	[-1.45, 3.06]
Packyears[f]	0.06	-0.04	0.03
	[-0.34, 0.46]	[-0.53, 0.46]	[-0.71, 0.78]
Alkoholkonsum[f]	0.11	0.06	-0.04
	[-0.18, 0.40]	[-0.30 0.43]	[-0.55, 0.46]
Sport[f]	-0.40	-0.08	-0.63
	[-0.66, -0.15]	[-0.46, 0.30]	[-0.99, -0.26]
Anzahl der Kinder[f]	0.15	0.19	0.15
	[-0.13, 0.44]	[-0.23, 0.61]	[-0.26, 0.55]
Alter[f]	-0.14	-0.37	0.16

	[-0.44, 0.17]	[-0.85, 0.11]	[-0.30, 0.62]
Frauen (ref.: Männer)	-0.69 [-1.30, -0.08]		
Einnahme antidiabetischer Medikation vs. Keine	1.79 [0.90, 2.68]	2.12 [0.92, 3.31]	1.42 [0.07, 2.77]
Einnahme lipidsenkender Medikation vs. Keine	-1.76 [-2.35, -1.17]	-1.81 [-2.63, -0.99]	-1.57 [-2.46, -0.68]
Einnahme antihypertensiver Medikation vs. Keine	1.61 [1.02, 2.20]	1.41 [0.59, 3.31]	1.61 [0.66, 2.55]
N	473	245	228
R^2	0.18	0.24	0.24

Standardfehler sind heteroskedastizitätsrobust.

[a] Netto-Äquivalenzeinkommen pro Haushalt < 1500€, [b] Realschule oder niedriger, [c] ungelernte Arbeiter, angelernte oder gelernte Arbeiter, Landwirt, Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter, qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamte, [d] Referenz: Raucher, [e] Referenz: single, [f]Kontinuierliche Variablen sind skaliert mit 1 s.d.

Demografische Merkmale der gesamten Stichprobe zur Eingangsuntersuchung

Die gesamte Studienstichprobe bestand aus 54 % Männern (n = 967) und 46 % Frauen (n = 812). Das Durchschnittsalter bei der Aufnahmeuntersuchung betrug 64 Jahre. 47 % dieser Kohorte wurden vor dem Beginn des Zweiten Weltkriegs geboren, und zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung waren bereits 57 % im Ruhestand. Von denjenigen, die im Ruhestand waren, lag das durchschnittliche Jahr des Eintritts in den Ruhestand bei 1993. In Bezug auf den sozialen Status wies ein höherer Anteil der Männer einen hohen sozialen Status nach Winkler auf (26,1 % vs. 9,5 %). Zwischen den Geschlechtern wurden keine Unterschiede im Hinblick auf den sozioökonomischen Status (SES) in der Kindheit festgestellt. Diese Ergebnisse deuten auf eine günstigere soziale Mobilität und einen höheren kumulativen SES im Laufe des Lebens für Männer als für Frauen hin.

Männer konsumierten im Durchschnitt 4,3-mal so viel Alkohol wie Frauen (17,5 g/Tag vs. 4,1 g/Tag) und berichteten durchschnittlich 15,5 Packungsjahre, während Frauen 4,3 Packungsjahre berichteten. Sportliche Aktivität und Medikamenteneinnahme wiesen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf. Weitere Details zu demografischen, sozioökonomischen und Verhaltensvariablen der *Gesamtpopulation (n = 1779)* zum Ausgangszeitpunkt sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Merkmale der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn

Charakteristika		Gesamt n = 1779	Männer n = 967 (54 %)	Frauen n = 812 (46 %)
Packyears (Durchschnitt)		10.42	15.5	4.3
Alkoholkonsum (g/Tag) (Durchschnitt)		11.38	17.52	4.09
Sportliche Aktivität (h/Woche) (Durchschnitt)		0.75	0.7	0.8
Sozialer Status nach Winkler [88] (%)	Niedrig	22.3	20.1	24.9
	Mittel	59.2	53.8	65.6
	Hoch	18.5	26.1	9.5
SES in Kindheit (%)	Niedrig	56.0	55.1	57.2
	Mittel	38.5	39.5	37.4
	Hoch	5.5	5.4	5.4
Kumulativer SES[a] (%)	0	16.1	14.6	17.8
	1	39.3	36.6	42.6
	2	29.9	29.2	30.7
	3	11.6	16.0	6.4
	4	3.1	3.6	2.5
Soziale Mobilität[b] (%)	-2	<0.1	<0.1	<0.1
	-1	7.9	6.8	9.2
	0	42.8	38.9	47.4
	1	42.9	45.6	39.8
	2	6.1	8.5	3.4
Einnahme antihypertensiver Medikation (%)		55.37%	55.12%	55.67%
Einnahme lipidsenkender Medikation (%)		16.58%	17.27%	15.76%
Einnahme antidiabetischer Medikation (%)		12.25%	12.93%	11.45%
Zeit (Jahre) seit Studienbeginn (erstes Follow-Up)		4.03	4.02	4.03
Zeit (Jahre) seit Studienbeginn (drittes Follow-Up)		17.06	17.02	17.11

[a]Summe von SES in Kindheit und sozialem Status nach Winker [88],

[b]Differenz zwischen sozialem Status nach Winkler [88] und SES in Kindheit

Durchschnittliche AL-Scores zum Ausgangszeitpunkt der gesamten Stichprobe

Die durchschnittlichen AL-Scores unterschieden sich zwischen den Geschlechtern, wobei beide Geschlechter im Laufe der Zeit niedrigere AL-Scores aufwiesen. Allerdings waren die AL-Scores bei Frauen insgesamt niedriger als bei Männern (-1,12, 95 % KI [-1,39; -0,86] für Frauen vs. -0,40, 95 % KI [-0,90; -0,56] für Männer). Dieses Ergebnis unterscheidet sich von der Subkohorte, in der bei Frauen keine Reduktion der AL-Scores über den Nachuntersuchungszeitraum festgestellt werden konnte. Weiterhin zeigen sich in der Analyse der Gesamtkohorte insgesamt höhere AL-Scores als in der Subpopulation.

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede hatten Frauen in den Geburtsjahrgängen der 1930er bis 1950er Jahre niedrigere AL-Scores als Männer, was darauf hindeutet, dass sich die Entwicklung der AL-Scores über die Geburtsjahrgänge hinweg zwischen den Geschlechtern unterschiedlich gestaltet. Darüber hinaus imponierte, dass Personen mit höherem sozialen Status nach Winkler, höherem SES in der Kindheit oder höherem kumulierten SES tendenziell niedrigere AL-Scores aufwiesen als Personen mit niedrigerem sozialen Status (Tabelle 7 und Abbildung 2).

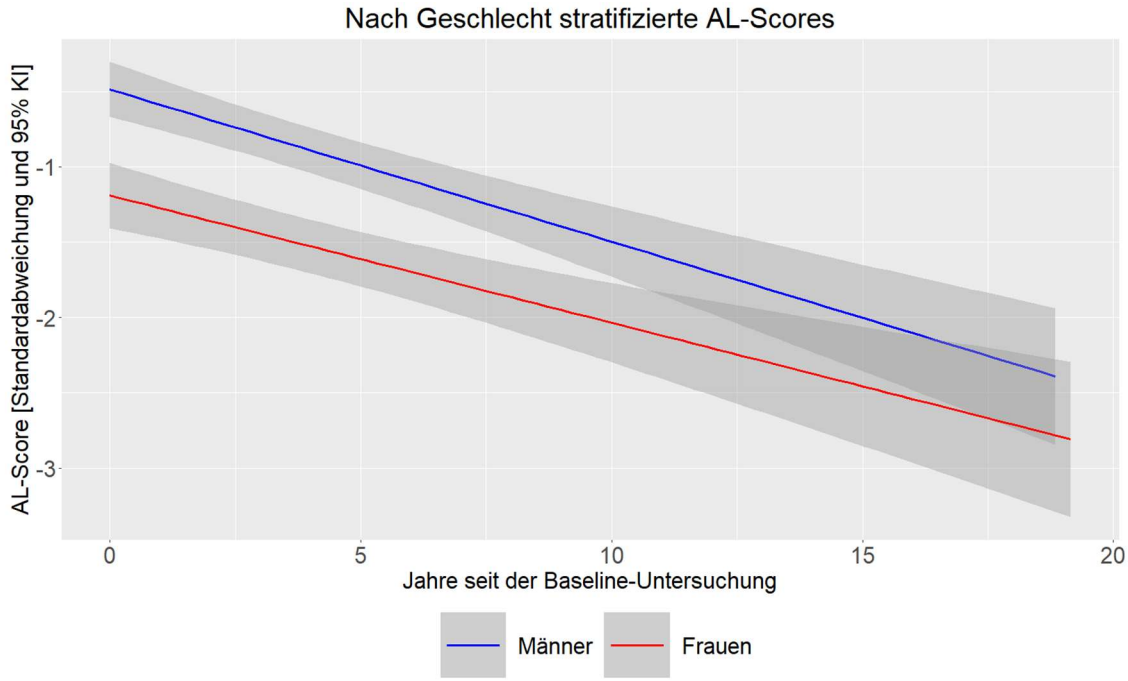
Tabelle 7: AL-Scores in der Gesamtstichprobe und stratifiziert nach Geschlecht [95 % KI]

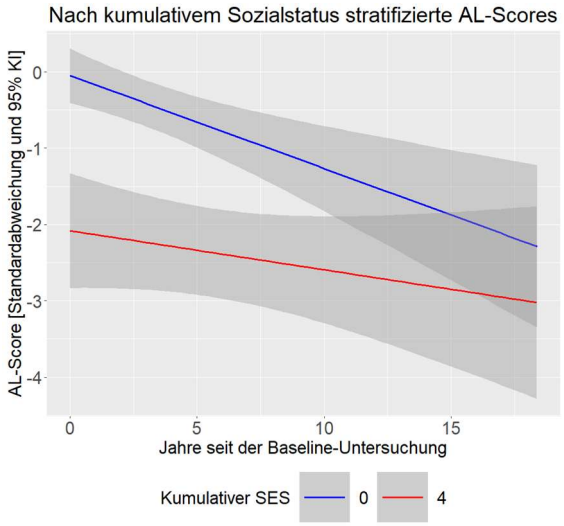
		n	Gesamt n = 1779	Männer n = 967 (54%)	Frauen n = 812 (46%)
Alter zu Studienbeginn (Jahre)			64.4	64.9	63.8
AL-Score zu Studienbeginn		1779	-0.73 [-0.90; -0.56]	-0.40 [-0.62; -0.18]	-1.12 [-1.39; -0.86]
Geburts-kohorten	1920er	504	-0.90 [-1.19; -0.61]	-1.09 [-1.45; -0.74]	-0.62 [-1.14; -1.23]
	1930er	535	-0.14 [-0.45; 0.17]	0.22 [-0.21; 0.67]	-0.54 [-0.98; -0.10]
	1940er	508	-0.75 [-1.08; -0.41]	-0.05 [-0.47; 0.37]	-1.53 [-2.05; -1.01]
	1950er	232	-1.69 [-2.21; 1.17]	-0.91 [-1.56; -0.27]	-2.52 [-3.33; -1.72]
Sozialer Status nach Winkler [88]	Niedrig	396	-0.07 [-0.49; 0.34]	-0.20 [-0.77; 0.38]	0.04 [-0.55; 0.64]

	Mittel	1054	-0.79	-0.25	-1.32
			[-1.00; -0.58]	[-0.53; 0.04]	[-1.64; -1.00]
	Hoch	329	-1.34	-0.89	-2.83
			[-1.72; -0.96]	[-1.32; -0.46]	[-3.54; -2.12]
SES in Kindheit	Niedrig	998	-0.66	-0.46	-0.89
			[-0.89; -0.43]	[-0.75; -0.16]	[-1.24; -0.55]
	Mittel	685	-0.68	-0.26	-1.21
			[-0.97; -0.40]	[-0.62; 0.09]	[-1.67; -0.76]
	hoch	96	-1.82	-0.86	-3.00
			[-2.54; -1.10]	[-1.77; 0.06]	[-4.09; -1.91]
Kumulativer SES[a]	0	290	-0.06	-0.29	0.16
			[-0.50; 0.37]	[-0.90; 0.33]	[-0.45; 0.76]
	1	702	-0.74	-0.47	-1.04
			[-1.03; -0.46]	[-0.82; -0.07]	[-1.48; -0.61]
	2	529	-0.74	-0.07	-1.49
			[-1.04; -0.43]	[-0.48; 0.34]	[-1.93; -1.05]
	3	203	-1.30	-0.72	-3.01
			[-1.75; -0.84]	[-1.22; -0.23]	[-3.96; -2.05]
	4	55	-2.01	-1.70	-2.56
			[-2.96; -1.07]	[-2.90; -0.51]	[-4.23; -0.89]
Soziale Mobilität[b]	-2	3	-0.99	2.99	-2.98
			[-13.07; 11.10]	[NA]	[-46.66; 40.71]
	-1	141	-0.49	0.17	-1.07
			[-1.31; 0.31]	[-0.92; 1.26]	[-2.28; 0.14]
	0	762	-0.51	-0.22	-0.80
			[-0.77; -0.25]	[-0.57; -0.14]	[-1.17; -0.43]
	1	764	-0.93	-0.63	-1.35
			[-1.18; -0.69]	[-0.94; -0.33]	[-1.76; -0.93]
	2	109	-1.12	-0.52	-3.17
			[-1.90; -0.45]	[-1.38; 0.34]	[-4.23; -2.10]

[a]Summe von SES in Kindheit und sozialem Status nach Winker [88],

[b]Differenz zwischen sozialem Status nach Winkler [88] und SES in Kindheit





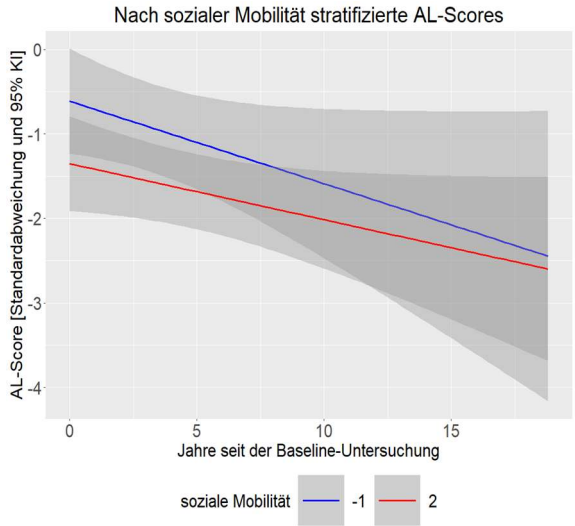


Abbildung 2: Nach Geschlecht, kumulativem
SES und sozialer Mobilität stratifizierte AL-Scores in der Gesamtstichprobe (n = 1779)

Determinanten der allostatischen Last im gemischt linearen Modell

Durch das Hinzufügen der „Zeit“ seit der Eingangsuntersuchung als festen und zufälligen Effekt im linearen gemischten Modell (LMM) zeigte sich ein Rückgang der AL-Scores über die Zeit (Tabelle 8). Da die deskriptiven Ergebnisse eines abnehmenden AL-Scores über die Zeit möglicherweise aufgrund des „Missing at Random" (MAR) verzerrt sind, ist die Bedeutung der Berücksichtigung des geschätzten Effekts der "Zeit" im LMM hervorzuheben. Da das LMM geeignet ist MAR-Daten zu verwenden, zeigt der Effekt der Zeit in unserem LMM somit einen echten unverzerrten Rückgang der AL-Scores über die Zeit (β = -0,17; 95 % KI: [-0,24; -0,10], Tabelle 8 und 9, Modell 8).

Des Weiteren hatten Frauen zu Beginn der Beobachtung niedrigere AL-Scores als Männer, selbst nach Kontrolle für Störfaktoren (Tabelle 8, Modell 8). Frauen zeigten jedoch im Verlauf eine geringe Abnahme als Männer, auch wenn dieser Effekt eher gering war (Tabelle 9, Modell 8). Bei den sozioökonomischen Variablen zeigte sich, dass ein höherer kumulativer SES und sozialer Aufstieg mit niedrigeren AL-Scores verbunden waren (Tabelle 8, Modell 8), während sich keine Assoziation zwischen dem kumulativen SES oder sozialer Mobilität und dem Verlauf der AL-Scores fanden.

Nach Hinzufügen der Geburtskohorten und Kontrolle für Störfaktoren wie Verhaltensweisen, sozioökonomische Variablen und Alter fanden sich niedrigere AL-Scores für die älteste Geburtskohorte der 1920er Jahre (Tabelle 8, Modell 8) im Vergleich zu den jüngeren Geburtskohorten. Die jüngste Geburtskohorte der 1950er Jahre zeigte hingegen eine geringere Abnahme der AL-Scores über die Zeit (siehe Tabelle 9, Modell 8). Auch wenn die ältesten Geburtskohorten zum Ausgangszeitpunkt niedrigere AL-Scores aufwiesen, war das Alter mit höheren AL-Scores verbunden (Tabelle 8, Modell 8), was auf Kohorteneffekte unabhängig vom Alter hindeutet. Schließlich war sportliche Aktivität mit niedrigeren AL-Scores assoziiert (Tabelle 8, Modell 8). Andere gesundheitsbezogene Verhaltensweisen zeigten keine Assoziation mit den AL-Scores.

Ergebnisse des linearen gemischten Modells

Tabelle 8: Assoziationen zwischen verschiedenen Prädiktoren und dem AL-Score

	Model 1 β [95 % KI]	Model 2 β (95 % KI)	Model 3 β (95 % KI)	Model 4 β (95 % KI)	Model 5 β (95 % KI)	Model 6 β (95 % KI)	Model 7 β (95 % KI)	Model 8 β (95 % KI)
(Intercept)	-0.98	-0.81	0.19	-0.27	-0.65	-0.92	0.99	0.16
	[-1.14; -0.82]	[-0.98; -0.64]	[-0.34; 0.71]	[-0.57; 0.03]	[-0.85; -0.45]	[-1.24; -0.60]	[0.34; 1.64]	[-0.81; 1.12]
Zeit seit Studienbeginn		-0.06	-0.13	-0.07	-0.06	-0.07	-0.15	-0.17
(pro Jahre)		[-0.08; -0.05]	[-0.17; -0.08]	[-0.10; -0.04]	[-0.08; -0.05]	[-0.12; -0.02]	[-0.22; -0.08]	[-0.24; -0.10]
Frauen (Ref.: Männer)			-0.68				-0.87	-0.90
			[-1.02; -0.34]				[-1.21; -0.53]	[-1.27; -0.52]
Kumulativer SES (pro				-0.37			-0.39	-0.33
Einheit) [a]				[-0.54; -0.20]			[-0.56; -0.22]	[-0.50; -0.17]
Soziale Mobilität (pro					-0.34		-0.37	-0.35
Einheit)[b]					[-0.57; -0.11]		[-0.60; -0.15]	[-0.57; -0.11]
Geburtskohorte 1930er[c]						0.69	0.80	1.20
						[0.25; 1.14]	[0.37; 1.24]	[0.50; 1.91]
Geburtskohorte 1940er[c]						0.12	0.28	0.96
						[-0.33; 0.57]	[-0.16; 0.73]	[-0.19; 2.10]
Geburtskohorte 1950er[c]						-0.93	-0.76	0.19
						[-1.49; -0.36]	[-1.31; -0.20]	[-1.34; 1.73]

Einnahme antidiabetischer Medikation vs. Keine	1.10 [0.75; 1.44]
Einnahme antihypertensiver Medikation vs. Keine	0.48 [0.24; 0.72]
Einnahme lipidsenkender Medikation vs. Keine	-0.43 [-0.85; -0.02]
Alter (Jahre)	0.20 [-0.33; 0.72]
Alkoholkonsum (g/Tag)	-0.14 [-0.3; 0.02]
packyears (pro Jahre)	0.09 [-0.08; 0.26]
Sportliche Aktivität (h/Woche)	-0.17 [-0.32; -0.03]

[a]Summe von SES in Kindheit und sozialem Status nach Winker [88],

[b]Differenz zwischen sozialem Status nach Winkler [88] und SES in Kindheit

[c]Referenz: Geburtskohorte 1920er

Ergebnisse des linearen gemischten Modells

Tabelle 9: Auswirkungen auf die Steigung von AL

	Model 1 β (95 % KI)	Model 2 β (95 % KI)	Model 3 β (95 % KI)	Model 4 β (95 % KI)	Model 5 β (95 % KI)	Model 6 β (95 % KI)	Model 7 β (95 % KI)	Model 8 β (95 % KI)
Zeit * Frauen			0.04				0.05	0.05
			[0.02; 0.07]				[0.02; 0.08]	[0.02; 0.08]
Zeit * Kumulativer SES				0.01			0.01	0.01
				[-0.01; 0.02]			[-0.01; 0.02]	[-0.01; 0.02]
Zeit * Soziale Mobilität					0.01		0.01	0.01
					[-0.02; 0.02]		[-0.02; 0.02]	[-0.02; 0.02]
Zeit * Geburtskohorte 1930er						-0.03	-0.04	-0.04
						[-0.09; -0.02]	[-0.09; -0.02]	[-0.10; 0.01]
Zeit * Geburtskohorte 1940er						0.01	0.01	-0.01
						[-0.04; 0.07]	[-0.05; 0.06]	[-0.06; 0.05]
Zeit * Geburtskohorte 1950er						0.08	0.07	0.07
						[0.02; 0.14]	[0.01; 0.13]	[0.02; 0.08]

Random effects								
σ^2_a	3.96	3.24	3.23	3.23	3.24	3.23	3.23	3.35
τ_{00}[b]	9.49 $_{newId_f}$	10.92 $_{newId_f}$	10.79 $_{newId_f}$	10.78 $_{newId_f}$	10.86 $_{newId_f}$	10.66 $_{newId_f}$	10.30 $_{newId_f}$	9.43 $_{newId_f}$
τ_{11}[c]		0.02 $_{newId_f.time}$	0.01 $_{newId_f.time}$	0.02 $_{newId_f.time}$	0.02 $_{newId_f.time}$	0.01 $_{newId_f.time}$	0.01 $_{newId_f.time}$	0.01 $_{newId_f.time}$
ρ_{01}[d]		-0.57 $_{newId_f}$	-0.55 $_{newId_f}$	-0.57 $_{newId_f}$	-0.57 $_{newId_f}$	-0.55 $_{newId_f}$	-0.53 $_{newId_f}$	-0.55 $_{newId_f}$
ICC[e]	0.71	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.74	0.72
N	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$
Beobachtungen	3692	3692	3692	3692	3692	3692	3692	3692
marginal R^2 / conditional R^2	0.000 / 0.706	0.009 / 0.755	0.015 / 0.755	0.019 / 0.755	0.014 / 0.755	0.023 / 0.755	0.046 / 0.756	0.072 / 0.738
AIC	18675.708	18556.888	18541.383	18543.008	18541.906	18537.619	18526.508	18488.535
log-likehood	-9333.257	-9261.833	-9252.849	-9252.246	-9257.331	-9240.279	-9213.753	-9179.766

[a]Varianz der AL-Scores, die dem Zufallseffekt zugeschrieben werden, [b]Varianz des Intercepts zwischen verschiedenen Individuen, [c]Varianz der Random Slope, [d]Kovarianz zwischen Random Intercept und Random Slope, [e]Korrelation innerhalb der Klasse

5. Diskussion

Es konnte eine Abnahme der durchschnittlichen AL-Scores in der Subpopulation über den Nachbeobachtungszeitraum beobachtet werden. Obwohl dies auf einen Selektionsbias zurückzuführen sein könnte, konnte dieser Trend auch in der Analyse der Gesamtpopulation (n = 1779) durch die Verwendung eines linearen gemischten Modells bestätigt werden. Innerhalb der Subpopulation (n = 473) war dieser Trend bei Männern deutlich, bei Frauen jedoch nur teilweise erkennbar. Frauen hatten in beiden Populationen niedrigere AL-Scores als Männer. Im Rahmen der Untersuchung der Veränderungen der AL-Scores im Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich eine steilere Abnahme der AL-Scores bei Männern als bei Frauen. Die geschlechtsstratifizierte Analyse zeigte Unterschiede in der Assoziation zwischen beruflichem Status und AL-Scores zwischen den Geschlechtern. Hinsichtlich der Lifestylevariablen war nur körperliche Aktivität mit den AL-Scores assoziiert, während Rauchen und Alkoholkonsum keine Zusammenhänge mit den AL-Scores aufwiesen. Bei der Untersuchung der Wirkung kumulativer Aspekte chronischen Stresses zeigte sich, dass soziale Mobilität und kumulativer Sozialstatus invers mit den AL-Scores assoziiert waren. Die älteste Geburtskohorte wies niedrigere AL-Scores als die jüngeren Geburtskohorten auf. Interessanterweise hatte die jüngste Geburtskohorte auch geringere Abnahme der AL-Scores im Vergleich zu den älteren Geburtskohorten. Beide Effekte waren selbst unter Berücksichtigung des Alters, das mit höheren AL-Scores assoziiert ist, offensichtlich, was auf die Existenz von Kohorteneffekten auf die AL-Scores deutet.

Zur differenzierten Kontextualisierung der Ergebnisse, werden im Folgenden die Effekte diskutiert, die möglicherweise zu den AL-Scores und deren Trajektorien über die Lebenszeit geführt haben. Darüber hinaus werden die Unterschiede zwischen Geschlechtern, Geburtskohorten, verschiedenen sozioökonomischen Status und die Mechanismen bewertet, die die jeweiligen AL-Scores beeinflusst haben könnten. Schließlich folgt die Betrachtung des Einflusses unterschiedlicher Operationalisierungsmethoden des sozioökonomischen Status.

AL-Scores im Zeitverlauf

Frühere Studien haben steigende Trends der AL-Scores bei alternden Kohorten gezeigt [14, 46, 50]. Diese Beobachtung des Anstiegs der AL-Scores im Laufe der Zeit ist auch biologisch plausibel, da die chronische Fehlanpassung an Stress – die durch die AL gemessen wird – im Laufe der Zeit zunimmt [6]. Im Gegensatz dazu konnte in den deskriptiven Analysen der Subpopulation, der Gesamtpopulation sowie im linear gemischten Modell ein Rückgang der AL-Scores im Zeitverlauf festgestellt werden.

In Bezug auf den Rückgang der AL-Scores im Zeitverlauf ist es wichtig zu beachten, dass während des Nachbeobachtungszeitraums einige systematische Veränderungen auftraten. Insbesondere wurden Teilnehmer, deren systolischer Blutdruck bei der Ausgangsmessung über 140/90 mmHg lag, aufgefordert, ihren Arzt zu informieren. In der Nachbeobachtung konnte entsprechend ein deutlich höherer Anteil an Probanden mit blutdrucksenkender Medikation festgestellt werden. Daher könnte die beobachtete Verbesserung der kontrollierten Blutdruckwerte durch diese Intervention entstanden sein, was zu vorteilhaften AL-Scores geführt hat, insbesondere bei Männern [96]. Man könnte dies als Bias interpretieren, der die AL-Scores beeinflusst hat. Diesbezüglich ist es jedoch wichtig zu betonen, dass die Zunahme der Medikamenteneinnahme, die zu niedrigeren AL-Scores führte, eine biologische Wirkung hat, die letztlich zu einer verbesserten Gesundheit führt und sich somit in den AL-Scores widerspiegeln kann. Dies deutet darauf hin, dass die gesteigerte Inanspruchnahme der Arztkonsultationen zu einer Verbesserung der Gesundheit geführt hat. Neben der Informationsübermittlung hoher Blutdruckwerte könnte die Teilnahme an einer Kohortenstudie zu einer Steigerung des Gesundheitsbewusstseins geführt haben. Diese, während der Studienteilnahme beobachteten Verhaltensänderungen, unabhängig von spezifischen Interventionen, werden allgemein als Hawthorne-Effekt, Messreaktivität oder bloßer Messungseffekt bezeichnet [97-99]. Dieses Phänomen kann durch verschiedene Aktivitäten ausgelöst werden, wie das Ausfüllen von Fragebögen, die Beobachtung durch Forscher oder die Teilnahme an Interviews. Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Teilnahme an einer Studie zu statistisch signifikanten, wenn auch im Allgemeinen geringen Effekten auf das Gesundheitsverhalten der Teilnehmer führen kann [100]. So fand eine Meta-Analyse von Rodrigues et al. [100] einige Hinweise auf den Frage-Verhaltens-Effekt in Bezug auf gesundheitsbezogenes Verhalten in 41 Studien, die insgesamt eine kleine Verhaltensänderung zeigten. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass Verzerrungen innerhalb der Studien und Publikationsbias möglicherweise zu einer Überschätzung der Effektgröße beitragen könnten. In gleicher Weise könnte die gesteigerte Aufmerksamkeit für Gesundheitsverhalten, die sich aus der Baseline-Untersuchung ergab, zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität und einem reduzierten Anteil an aktuellen Rauchern geführt und schließlich zu niedrigeren AL-Scores bei den Nachuntersuchungen beigetragen haben. Somit scheinen die Effekte durch die Ansammlung von Stressoren im Laufe der Zeit, innerhalb der Stichprobe, durch Veränderungen im Lebensstil ausgeglichen worden zu sein. Nach der Analyse verschiedener Geburtskohorten und der Anpassung an verschiedene Kovariaten, wie Medikamentengebrauch, zeigte sich, dass der Effekt der „Zeit“, der zu niedrigeren AL-Scores führte, weiterhin bestand, was darauf hindeutet, dass dieser Trend kein statistisches Artefakt darstellt, sondern vielmehr ein echtes Ergebnis der Kohorte, die von Verbesserungen im Gesundheitswesen, in der Umwelt und im Lebensstil profitiert. Damit konnte erstmals ein

Rückgang von AL-Scores innerhalb einer über fast 20 Jahre beobachteten und alternden Kohorte festgestellt werden.

Einfluss des Geschlechts auf AL-Scores

Frauen wiesen bei allen Untersuchungen einen niedrigeren AL-Score auf als Männer. Im Vergleich der Geschlechter zeigten sich jedoch unterschiedliche Verläufe der AL-Scores über die Zeit. In einer stratifizierten Analyse nach Geschlecht und Alterskohorten waren die durchschnittlichen AL-Scores von Männern in den jüngeren Alterskohorten (<65 Jahre) zu allen Untersuchungszeitpunkten höher als die AL-Scores von Frauen. In den älteren Alterskohorten waren diese jedoch bei Männern niedriger, was auf unterschiedliche Verläufe bei Männern und Frauen hindeutete. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen einer Studie von Yang und Kozloski überein, die zeigte, dass Frauen zwar niedrigere AL-Scores als Männer aufweisen, jedoch einen steilen Anstieg nach der Menopause zeigen, welcher auch nach Berücksichtigung von Kovariaten anhielt und dazu führte, dass Frauen etwa 10 Jahre nach der Menopause höhere AL-Scores als Männer vorwiesen [64].

Sie erklärten diese Verzögerung durch die weit verbreitete Anwendung von Östrogenersatztherapien bei US-amerikanischen Frauen und die Latenz der physiologischen Dysregulation [64]. In unserer Kohorte beobachteten wir eine ähnliche Verzögerung von ca. 15 Jahren nach dem durchschnittlichen Menopausenalter (49 Jahre) was somit die Ergebnisse von Yang und Kozloski unterstützt. Diese Beobachtung ist jedoch nur Teil der deskriptiven geschlechtsstratifizierten Analyse der AL-Scores und ermöglicht keine vollständige Implikation der Verläufe der AL. Diese wurden letztlich durch die Verwendung eines linearen gemischten Modells untersucht.

Soweit mir bekannt ist, haben nur drei Studien die Verläufe von AL explizit in einem longitudinalen Studiendesign getrennt nach Geschlecht untersucht [46, 50, 65]. Beim Vergleich des Geschlechtseffekts auf die Veränderung von AL über die Zeit kann festgehalten werden, dass der steilere Verlauf von AL bei Frauen im Vergleich zu Männern mit den Ergebnissen der ELSA-Studie in England übereinstimmt, bei der Frauen einen steileren Anstieg von AL im Vergleich zu Männern zeigten [65], obwohl der Unterschied in den Verläufen in unserer Stichprobe relativ gering ist. Interessanterweise unterschied sich dieses Muster in einer amerikanischen Kohorte, bei der Frauen zwar niedrigere AL-Scores hatten, aber ähnliche Anstiege von AL wie Männer zeigten [50]. Van Deurzen und Vanhoutte betonten, dass solche Unterschiede in den AL-Trends durch länder- und alterskohortenspezifische Faktoren beeinflusst sein könnten, die im Folgenden diskutiert werden [46].

Unterschiede der AL-Scores und ihrer Verläufe zwischen den Alterskohorten

Die älteste Geburtskohorte (1920er Jahre) wies niedrigere AL-Scores und eine steilere Abnahme als die Geburtskohorte der 1950er-Jahre auf, nachdem für das Alter adjustiert wurde.

Interessanterweise fanden Lipowicz et al. erhöhte AL-Scores bei Männern im Alter zwischen 25 und 60 Jahren nach dem wirtschaftlichen Übergang vom Kommunismus zum Kapitalismus in Polen [44, 101]. Unter Berücksichtigung dieses Fakts und unserer obigen Erklärungen könnte der Befund niedrigerer Werte und weniger steiler Verläufe der AL-Scores bei älteren Geburtskohorten ein Ergebnis der sozioökonomischen Veränderungen nach der Wiedervereinigung in Deutschland sein. Die sozioökonomischen Veränderungen in dieser Zeit könnten die jüngste Geburtskohorte (1950er-Jahre), die zur Zeit der Wiedervereinigung noch nicht im Ruhestand war und mit veränderten Arbeitsbedingungen konfrontiert war, besonders betroffen haben. Im Gegensatz dazu könnten die AL-Scores der älteren Alterskohorten weitgehend unbeeinflusst geblieben sein, da sie bereits im Ruhestand waren und diesen Veränderungen nicht ausgesetzt waren.

Effekte vom sozioökonomischen Status und kumulativen Aspekten auf AL-Scores und ihre Verläufe

In der explorativen Analyse des Einflusses sozioökonomischer Variablen auf die AL-Scores war lediglich ein niedriger beruflicher Status mit den AL-Scores assoziiert. Dieser Effekt war in der geschlechtsspezifischen Analyse nur bei Männern erkennbar. Obwohl in früheren Studien gezeigt wurde, dass ein niedrigerer beruflicher Status stark negativ mit AL korreliert [102], fand eine andere Studie von Dowd et al., dass der sozioökonomische Status im Jugendalter nach Adjustierung für Rauchstatus, Schnupftabakgebrauch, Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität nur bei Frauen umgekehrt mit AL assoziiert war [67]. Interessanterweise fanden Gustafsson et al., dass ein niedriger sozioökonomischer Status im Alter von 43 Jahren mit höheren AL-Scores verbunden war. Nach Anpassung an Tabak- und Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität wurden diese Effekte bei Männern, aber nicht bei Frauen abgeschwächt [9]. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Effekt eines niedrigen sozioökonomischen Status bei Männern durch bekannte Verhaltensrisikofaktoren vermittelt wird. Trotz der Diskrepanz dieser Studienergebnisse mit unseren Erkenntnissen, sollten bei der Interpretation dieser geschlechtsspezifischen Besonderheiten insbesondere drei Aspekte berücksichtigt werden: Erstens ist die Operationalisierung des sozioökonomischen Status über verschiedene Studien hinweg uneinheitlich [9, 22, 67, 103]. Durch unterschiedliche Definitionen vom SES und der unterschiedlichen Verwendung latenter Variablen um diese zu messen, werden diese latenten Variablen letztlich nicht einzeln in Betracht gezogen, um Assoziationen zu gesundheitlichen Endpunkten geschlechtsgetrennt zu untersuchen. Folglich kann diese uneinheitliche Operationalisierung des SES zu diskrepanten Ergebnissen der geschlechtsspezifischen Assoziation zwischen dem SES und gesundheitlichen Endpunkten führen. Daraus folgt, dass eine Vergleichbarkeit des Einflusses des SES auf gesundheitliche Endpunkte zumindest eingeschränkt ist. Zweitens spielt die Wahl und die Operationalisierung der gesundheitlichen Endpunkte eine

wichtige Rolle bei der Interpretation der Assoziationen und der Planung spezifischer Interventionen. Beispielweise fand Wang et al. eine Assoziation zwischen sozioökonomischen Status und kardiovaskulärer Gesundheit, welche für Frauen stärker ausgeprägt war als für Männer [103]. Gleichzeitig ist aus der Forschung zur AL bereits bekannt, dass die Auswahl der Biomarker zur Operationalisierung der AL einen Einfluss hat, da Frauen dazu tendieren, höhere Werte für immunologische Biomarker zu haben, während Männer höhere Werte für kardiovaskuläre und metabolische Parameter aufweisen [64, 66]. Folglich ließe dies die Interpretation zu, dass selbst der von Wang et al. gefundene abgeschwächte Effekt des SES auf die kardiovaskuläre Gesundheit für Männer, den Effekt auf die Gesamtgesundheit von Männern überschätzt und für Frauen unterschätzt.

Drittens bleibt die Möglichkeit einer umgekehrten Kausalität meist unberücksichtigt [104]. Umgekehrte Kausalität beschreibt in diesem Zusammenhang, dass nicht die vermutete Ursache (z. B. sozioökonomischer Status) eine Auswirkung (z. B. Gesundheit) hervorruft, sondern die Auswirkung die vermeintliche Ursache beeinflusst. Beispielweise kann das Auftreten einer psychischen Erkrankung Auslöser für einen Arbeitsplatzverlust darstellen und die Unachtsamkeit bezüglich diesen Zusammenhangs zu einer Überschätzung der Korrelation zwischen SES und gesundheitlichen Endpunkt führen [105]. Tendenziell wird die Bedeutung der reversen Kausalität jedoch in einigen Studien relativiert und kann durch methodische Aspekte, wie durch die Verwendung von Längsschnittstudien, kontrollierten Beobachtungsdesigns oder Analysen von Vor-Ereignisdaten adressiert werden [106-108].

Im Rahmen der Untersuchung kumulativer Effekte auf den Ausgangswert und die Trajektorien der AL-Scores kann konstatiert werden, dass ein höherer kumulativer SES und positive soziale Mobilität mit niedrigeren AL-Scores, jedoch nicht mit den Trajektorien der AL-Scores assoziiert sind. Frühere Forschungen auf der Grundlage von Querschnittsdaten zeigten niedrigere AL-Scores bei Menschen mit höherer sozioökonomischer Position [20, 45]. Darüber hinaus berichteten zwei andere Längsschnittstudien zur AL von Merkin et al. [50] und van Deurzen und Vanhoutte [46] über ähnliche Zusammenhänge zwischen kumulativem SES, CAD und AL-Scores. Sie stellten jedoch Diskrepanzen hinsichtlich der Beziehung zwischen kumulativem SES, CAD, sozialer Mobilität und dem Verlauf der AL-Scores fest: Van Deurzen und Vanhoutte fanden heraus, dass ein höherer CAD mit einer steileren Veränderung der AL-Scores für die gesamte Studienpopulation verbunden war, während Merkin et al. feststellten, dass kumulativer SES nur für Personen mit einem niedrigen Ausgangs-AL-Score mit einem steileren Anstieg der AL-Scores verbunden war. Merkin et al. fanden zudem keinen Zusammenhang zwischen sozialer Mobilität und der Veränderung der AL-Scores. Van Deurzen und Vanhoutte vermuteten, dass diese Diskrepanz auf den größeren Einfluss des sozialen Kontexts auf die Trajektorien der AL in England im Vergleich zu den USA zurückzuführen ist, und betonten die Bedeutung des Länder-

Kontexts für die Trajektorien der AL. Merkin et al. gaben an, dass die Einnahme von Medikamenten die anfänglichen Befunde eines Rückgangs der AL-Scores bei Personen mit hohem Ausgangs-AL-Score erklärte, was darauf hindeutet, dass die Einnahme von Medikamenten Veränderungen der AL, die mit dem bestimmten SES verbunden sind, in dieser Gruppe eliminieren könnte [46, 50].

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen ist davon auszugehen, dass zwei Mechanismen das Ergebnis erklären könnten, dass kumulativer SES und soziale Mobilität nicht mit der Veränderung von AL im Zeitverlauf assoziiert sind.

Erstens stieg der Anteil der Teilnehmer, die Medikamente einnahmen, von der Ausgangserhebung bis zur Nachuntersuchung in verschiedenen soziodemographischen Strata der Studienbevölkerung unterschiedlich an, was zu einem Rückgang der AL-Scores bei Teilnehmern mit höheren Ausgangs-AL-Scores führte. Infolgedessen könnte die Assoziation zwischen kumulativem SES, sozialer Mobilität und dem Verlauf der AL-Scores unterschätzt werden.

Zweitens könnte es sein, dass die Messung des SES nach Winkler zwar gültig ist, um den SES unserer Stichprobe zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung zu beschreiben, aber weniger gut geeignet, um den individuellen sozioökonomischen Status im Lebensverlauf innerhalb einer Kohorte in Ostdeutschland anzugeben. Um diese These zu erklären, möchten ich im Folgenden kurz die Struktur und die historische Vergangenheit unserer Kohorte hervorheben, die aus Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren bei der Ausgangsuntersuchung besteht. Etwa 47 % aller Teilnehmer unserer Kohorte wurden vor dem Beginn des Zweiten Weltkrieg geboren, und zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung waren bereits 57 % im Ruhestand. Von denjenigen, die im Ruhestand waren, lag das durchschnittliche Ruhestandsjahr bei 1993.

Somit haben die meisten Teilnehmer den Großteil ihres Lebens in der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) erlebt, welche auch ihre sozioökonomische Vergangenheit prägte. In dieser waren jedoch soziale Strukturen und die Mechanismen sozialer Stratifikation verschieden von der der Bundesrepublik Deutschland (BRD), da der soziale Status in der DDR durch andere Merkmale als traditionelle wirtschaftliche Indikatoren wie wirtschaftlichen Wohlstand oder den Bildungsstand bestimmt wurde [109]. Der Soziologe Steffen Mau betont diesbezüglich, dass Immobilienbesitz, Luxus- und Produktionsgüter keine Differenzierungsmerkmale innerhalb der DDR-Bevölkerung darstellten [110]. Dies hat auch auf einer „nach unten nivellierten Gesellschaft“ beruht, welche unter anderem aufgrund eines, im Vergleich zur BRD, niedrigen Haushalteinkommens ohne große Einkommensunterschiede fußte [110, 111] und somit eine Anhäufung materieller Ressourcen verhinderte. So bestand der Unterschied des Nettolohns zwischen Produktionsmitarbeitern und Fach-/Hochschulabsolventen in der DDR lediglich 15 %, während dieser in der BRD 70 % betrug [112]. Darüber hinaus ist bekannt, dass Produktions- und Schichtarbeiter ein relativ hohes berufliches Ansehen genossen, mit bevorzugter Behandlung bei der Sicherung neuer Wohnungen, arbeitsbezogenen Vorteilen und Prämien, sowie höheren

Renten [113] und mehr Möglichkeiten, ihre Konsumbedürfnisse zu erfüllen [109]. Neben nivellierten Einkommen und einer objektiven Bevorzugung von Produktions- und Schichtarbeitern, scheint die Stilisierung der Arbeiterklasse zu einer starken Identifizierung und der Herausbildung einer mit beruflichem Prestige verbundenen Klassenidentität geführt zu haben. Dies zeigte sich in soziologischen Studien aus den 1970er Jahren, in denen sich auch Berufsgruppen wie Ingenieure selbst als Arbeiter klassifizierten [110, 114].
Schlussfolgernd scheinen die sozioökonomischen Kategorien des Berufs und des Einkommens als konventionelle sozioökonomische Messgrößen möglicherweise nicht den tatsächlichen sozioökonomischen Status widerzuspiegeln, den eine Person im Laufe ihres Lebens in einem sozialistischen Staat wie der DDR erlebt hat. [109]. In diesem Zusammenhang betonen wir, dass soziale Ungleichheiten zwar weiterhin bestanden, aber der Verteilungsmechanismus möglicherweise anderen Mechanismen folgte als in westlichen kapitalistischen Marktwirtschaften. Daher ist eine Hypothese, dass die Messgrößen für kumulativen SES und soziale Mobilität nicht die tatsächliche Verteilung und Ansammlung von Stressoren unter DDR-Bedingungen widerspiegeln, die typischerweise mit diesen sozioökonomischen Positionen aufgrund veränderter politischer und umweltbedingter Umstände verbunden sind.

Lifestylevariablen und AL-Scores

Hinsichtlich der Lifestylevariablen zeigte sich die Anzahl der Stunden sportlicher Aktivität pro Woche negativ mit den AL-Scores sowohl bei den Nachuntersuchungen für Frauen als auch für die gesamte Subpopulation korreliert. Diese Ergebnisse sind teilweise kongruent mit den Resultaten von Gay et al., die eine signifikante Korrelation zwischen hohen Aktivitätsniveaus und einer niedrigeren Gesamtbelastung durch Allostase im Vergleich zu sitzenden Teilnehmern nach Anpassung für Alter, Geschlecht und Bildung fanden [53]. Obwohl sie eine negative Assoziation zwischen Aktivitätsniveau und AL fanden, konnten sie keine signifikanten Einflüsse auf AL-Scores bei moderat und gering aktiven Gruppen nachweisen. Angesichts der geringen durchschnittlichen Dauer der sportlichen Aktivität in unserer Kohorte können wir eine Assoziation zwischen sportlicher Aktivität und AL bereits bei geringer sportlicher Aktivität pro Woche feststellen. Es scheint jedoch möglich, dass die Dauer der zur Baseline ausgeführten sportlichen Aktivität mit der im Nachbeobachtungszeitraum durchgeführten Dauer der sportlichen Aktivität korreliert und somit die AL-Scores beeinflussen. Obwohl diese Ergebnisse mit früheren Studien übereinstimmen [17, 53, 54, 65, 115], besteht weiterer Forschungsbedarf, um den Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und AL genauer zu untersuchen.

In der vorliegenden Analyse war Alkoholkonsum nicht mit AL-Scores assoziiert. Andere Studien fanden jedoch eine positive Beziehung zwischen Alkoholkonsum und AL [16, 54, 55]. Petrovic

et al. stellten fest, dass stark trinkende Männer und abstinente Frauen höhere AL-Werte als moderate Trinker aufwiesen [17]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hawkley et al., die zeigten, dass die Verwendung von aktuellen Abstinenzlern als Referenzgruppe zu systematischen Verzerrungen führt, könnten die Ergebnisse als Folge einer Fehlklassifikation interpretiert werden [79], da Abstinenzler, die möglicherweise bereits unter den Folgen früheren Alkoholkonsums leiden, genauso erfasst werden wie Nicht-Trinker. Diese Beziehung wurde als J-förmig beschrieben und könnte in dieser Untersuchung aufgetreten sein [116]. Ähnliche Zusammenhänge wie die beschriebenen sowie eine vergleichsweise begrenzte Stichprobengröße könnten dazu geführt haben, dass der Raucherstatus keinen Einfluss auf die AL-Scores hatte.

Stärken und Limitationen

Die Hauptstärke dieser Arbeit liegt darin, dass sie auf einer umfangreichen und prospektiven Sammlung klinischer, laborchemischer und lebensstilbezogener Informationen über einen langen Nachbeobachtungszeitraum in einer bevölkerungsbasierten Stichprobe basiert. Dies ermöglichte es, die AL-Scores der Studienpopulation über drei Querschnitte hinweg und stratifiziert nach Geschlecht und Alterskohorten zu vergleichen.

Darüber hinaus boten die Daten die Möglichkeit, den Effekt der Determinanten auf die AL über einen langen Nachbeobachtungszeitraum von über 17 Jahren hinweg zu untersuchen. Diese lange Dauer erweitert die bestehenden Erkenntnisse zu Verläufen der AL erheblich und ist um mehrere Jahre länger als die Nachbeobachtungszeit der meisten Studien. In Bezug auf den technischen Ansatz ermöglichte die Verwendung von LMM, die Auswirkungen wichtiger Einflussfaktoren auf die AL-Scores und deren Trajektorien zu schätzen, während fehlende Daten berücksichtigt werden [92]. Trotzdem sollten die Ergebnisse unter Berücksichtigung ihrer Einschränkungen interpretiert werden: Die in den Analysen eingeschlossenen Probanden sind diejenigen, die bis zu 20 Jahre nach der Basiserhebung noch am Leben und bereit waren, weiterhin an der Studie teilzunehmen. Obwohl die Interviews von geschultem Studienpersonal durchgeführt wurden, basieren soziodemografische und verhaltensbezogene Daten auf selbst berichteten Antworten, die durch einen Erinnerungsbias verfälscht sein könnten. Es ist zu vermuten, dass die gewählte Methode zur Operationalisierung der AL die widersprüchlichen Ergebnisse der Entwicklung von AL über den Nachbeobachtungszeitraum teilweise erklären könnten, da eine suffiziente Integration der Medikamenteneinnahme in den AL-Score aufgrund anderer Erfordernisse nicht möglich war. Dies könnte eine Einschränkung bei der Beurteilung der einzelnen AL-Scores über die Zeit, nicht jedoch der geschätzten Effekte im Rahmen der Regressionsmodelle und des linear gemischten Modells, darstellen. Durch die Berechnung alternativer Methoden zur Berechnung der AL-Scores (Summenscores) im Rahmen von Sensitivitätsanalysen konnte jedoch auch eine potentielle Verzerrung im Hinblick auf den Vergleich der AL-Scores über die Zeit ausgeschlossen werden. Außerdem erklärten Geronimus et al. (2006), dass dieser Ansatz in Kohorten höheren

Alters, in denen die Prävalenz chronischer Krankheiten hoch ist, sinnvoll ist [82]. Aufgrund der hohen Prävalenz von Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes und einem hohen durchschnittlichen BMI (28 kg/m2) zum Zeitpunkt der Basiserhebung ist dies anzunehmen [75, 96]. Da es keinen Konsens über die Operationalisierung von AL gibt, hat das verwendete Verfahren, die berechneten z-Scores zu summieren, einige Vorteile gegenüber anderen Ansätzen, insbesondere im Hinblick auf die mehrfachen Messungen der AL-Werte. Dieser Ansatz ist präziser, um Assoziationen verschiedener Faktoren mit AL-Scores zu schätzen, und ermöglicht den Vergleich von AL-Scores innerhalb derselben Kohorte über den Beobachtungszeitraum hinweg. Alternative Methoden (Summenscore) zur Berechnung der AL-Werte führten darüber hinaus zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Indikatoren für SES waren auf einen einzigen Erhebungszeitraum für den SES in der Kindheit und einen weiteren Erhebungszeitraum für den SES im Erwachsenenalter beschränkt, wobei der Schwerpunkt auf Teilnehmern mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren bei der Basiserhebung lag. Weitere Datenpunkte zum SES zwischen diesen Zeitpunkten hätten mehr Klarheit darüber verschaffen können, ob der kumulative SES und die soziale Mobilität, die im Laufe ihres Lebens erfahren wurden, komplexere und vielfältigere Verläufe aufweisen als unsere Analyse, die auf nur zwei spezifischen Zeitpunkten basiert. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die erhobenen SES-Messungen, die auf Bildungsinformationen (sowohl schulisch als auch beruflich), der beruflichen Position und dem Haushaltseinkommen basieren, die Akkumulation von Stressoren, die mit bestimmten sozioökonomischen Positionen verbunden sind, innerhalb einer Kohorte, die politische und umweltbedingte Veränderungen erlebt hat, angemessen erfassen (siehe die obige Diskussion). Ich ermutige zukünftige Forscher, insbesondere diese historischen Hintergründe bei der Operationalisierung der Prädiktoren und der Interpretation ihrer Effekte auf die AL zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend liefert diese Arbeit Einblicke in die Dynamik der AL im Zeitverlauf und hebt die Rolle von Geschlecht, sozioökonomischen Variablen und Lebensstilfaktoren bei der Gestaltung individueller Gesundheitsergebnisse hervor. Diese Erkenntnisse tragen zum Verständnis des komplexen Zusammenspiels verschiedener Faktoren und der AL bei und ebnen den Weg für zukünftige Forschung, die darauf abzielt, gezielte Interventionen und öffentliche Gesundheitsstrategien zur Verbesserung der Gesundheit und des Wohlbefindens zu entwickeln.

Übergeordnete Schlussfolgerungen ergeben sich hierbei insbesondere für die folgenden methodischen Aspekte: Die Auswahl der Biomarker zur Berechnung der AL sollte im Rahmen einer prospektiven Studie Parameter aus mindestens 3 verschiedenen sekundären Systemen bestehen und geschlechtsspezifische Besonderheiten berücksichtigen und diese nicht einseitig abbilden. In bisherigen Studien unterrepräsentierte primäre Mediatoren sollten berücksichtigt werden. Die Operationalisierung der AL-Scores sollte kritisch in Bezug auf die spezifische Fragestellung evaluiert werden. Während in den meisten Querschnittsstudien zur AL Summenscores anhand in Niedrig- und Hochrisikobereiche dichotomisierter Variablen beruht, verliert diese Methode ihre Genauig- und Vergleichbarkeit im Kontext von Längsschnittanalysen. Im Rahmen dessen sollte außerdem eine besondere Aufmerksamkeit auf die Bedeutung von Medikamenteneinnahmen auf die im AL-Score inkludierten Biomarker geworfen werden. Während die Inklusion der Medikamenteneinnahme in den AL-Scores durch eine willkürlich festgelegte Punktzahl eine gewisse Korrektur in der Bewertung des gesundheitlichen Endpunktes ermöglicht, scheitert diese Methode den wahren Beitrag dieser Medikamenteneinnahme in einem biologisch komplexen System abzubilden. Somit mag die Addition von Punkten zum AL-Score aufgrund einer Medikamenteneinnahme die individuelle Vergleichbarkeit mehrerer über die Zeit gemessener AL-Scores erlauben, kann gleiches jedoch nicht auf einer Populationsebene hinweg gewährleisten. Zuletzt scheint diese Methode, im Vergleich zur Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme als Covariate unterlegen, um Effektgrößen verschiedener Prädiktoren auf die AL-Scores im Rahmen einer Regressionsanalyse zu schätzen. Bei der Untersuchung der Assoziation des Sozialstatus auf die AL steht neben einer standardisierten Erhebung, auch eine Berücksichtigung verschiedene Mechanismen im Vordergrund. Dabei scheint es wichtig, kumulative Wirkungen des Sozialstatus, Verläufe dessen im Sinne einer sozialen Mobilität und kritische/vulnerable Phasen zu erfassen, um differenzierte Korrelationen mit gesundheitlichen Endpunkten zu ermöglichen. Neben diesen wichtigen Überlegungen vor Erhebung der Daten, sind Studien mit weitreichenden statistischen Modellen nötig, um das komplexe Zusammenspiel zwischen Prädiktoren, Mediatoren, Confoundern, Moderatoren und der AL zu untersuchen. Dies beinhaltet nicht nur die korrekte Adressierung longitudinaler Daten durch geeignete statistische Modelle, sondern auch die Berücksichtigung der umgekehrten Kausalität, ohne die konkrete

Handlungsvorschläge unmöglich bleiben. Da die Erkenntnisse dieser Untersuchungen nicht dem Selbstzweck dienen, sondern den Weg für praxisnahe Interventionen im Bereich der öffentlichen Gesundheit ebnen soll, bestärke ich zukünftige Forscher diese Forschungslücke zu schließen.

6. Literaturverzeichnis

1. Schneiderman, N., Ironson, G., and Siegel, S.D., *Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants.* Annu Rev Clin Psychol, 2005. **1**: p. 607-28.
2. Yaribeygi, H., et al., *The impact of stress on body function: A review.* EXCLI J, 2017. **16**: p. 1057-1072.
3. Noushad, S., et al., *Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review.* Int J Health Sci (Qassim), 2021. **15**(5): p. 46-59.
4. Juster, R.P., McEwen, B.S., and Lupien, S.J., *Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition.* Neurosci Biobehav Rev, 2010. **35**(1): p. 2-16.
5. McEwen, B.S., *Protective and damaging effects of stress mediators.* N Engl J Med, 1998. **338**(3): p. 171-9.
6. McEwen, B.S., *Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load.* Ann N Y Acad Sci, 1998. **840**: p. 33-44.
7. Mauss, D., et al., *Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review.* Ind Health, 2015. **53**(1): p. 5-20.
8. Duong, M.T., et al., *Variation in the Calculation of Allostatic Load Score: 21 Examples from NHANES.* J Racial Ethn Health Disparities, 2017. **4**(3): p. 455-461.
9. Gustafsson, P.E., et al., *Socioeconomic status over the life course and allostatic load in adulthood: results from the Northern Swedish Cohort.* J Epidemiol Community Health, 2011. **65**(11): p. 986-92.
10. Rodriquez, E.J., et al., *Allostatic Load: Importance, Markers, and Score Determination in Minority and Disparity Populations.* J Urban Health, 2019. **96**(Suppl 1): p. 3-11.
11. Beckie, T.M., *A systematic review of allostatic load, health, and health disparities.* Biol Res Nurs, 2012. **14**(4): p. 311-46.
12. Robertson, T., Beveridge, G., and Bromley, C., *Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: Evidence from the Scottish Health Survey.* PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0183297.
13. Parker, H.W., et al., *Allostatic Load and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Prev Med, 2022. **63**(1): p. 131-140.
14. Karlamangla, A.S., et al., *Allostatic load as a predictor of functional decline MacArthur studies of successful aging.* Journal of Clinical Epidemiology, 2002. **55**(7): p. 696-710.
15. Seeman, T.E., et al., *Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(8): p. 4770-5.
16. Guidi, J., et al., *Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review.* Psychother Psychosom, 2021. **90**(1): p. 11-27.
17. Petrovic, D., et al., *Sociodemographic, behavioral and genetic determinants of allostatic load in a Swiss population-based study.* Psychoneuroendocrinology, 2016. **67**: p. 76-85.
18. Upchurch, D.M., et al., *A Longitudinal Investigation of Race, Socioeconomic Status, and Psychosocial Mediators of Allostatic Load in Midlife Women: Findings From the Study of Women's Health Across the Nation.* Psychosom Med, 2015. **77**(4): p. 402-12.
19. Milad, E. and Bogg, T., *Personality Traits, Coping, Health-related Behaviors, and Cumulative Physiological Health in a National Sample: 10 Year Prospective Effects of Conscientiousness via Perceptions of Activity on Allostatic Load.* Ann Behav Med, 2020. **54**(11): p. 880-892.
20. Johnson, S.C., Cavallaro, F.L., and Leon, D.A., *A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed.* Soc Sci Med, 2017. **192**: p. 66-73.
21. Schoeni, R.F., et al., *Persistent and growing socioeconomic disparities in disability among the elderly: 1982-2002.* Am J Public Health, 2005. **95**(11): p. 2065-70.

22. Dowd, J.B., Simanek, A.M., and Aiello, A.E., *Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature.* Int J Epidemiol, 2009. **38**(5): p. 1297-309.
23. Elo, I.T., Martikainen, P., and Smith, K.P., *Socioeconomic differentials in mortality in Finland and the United States: the role of education and income.* European Journal of Population / Revue européenne de Démographie, 2006. **22**(2): p. 179-203.
24. Stringhini, S., et al., *Socio-economic trajectories and cardiovascular disease mortality in older people: the English Longitudinal Study of Ageing.* Int J Epidemiol, 2018. **47**(1): p. 36-46.
25. Maty, S.C., James, S.A., and Kaplan, G.A., *Life-course socioeconomic position and incidence of diabetes mellitus among blacks and whites: the Alameda County Study, 1965-1999.* Am J Public Health, 2010. **100**(1): p. 137-45.
26. Strike, P.C. and Steptoe, A., *Psychosocial factors in the development of coronary artery disease.* Prog Cardiovasc Dis, 2004. **46**(4): p. 337-47.
27. Marshall, I.J., et al., *The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes.* Lancet Neurol, 2015. **14**(12): p. 1206-18.
28. Kaplan, G.A. and Keil, J.E., *Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature.* Circulation, 1993. **88**(4 Pt 1): p. 1973-98.
29. Lynch, J.W., et al., *Do cardiovascular risk factors explain the relation between socioeconomic status, risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and acute myocardial infarction?* Am J Epidemiol, 1996. **144**(10): p. 934-42.
30. Rosvall, M., et al., *Similar support for three different life course socioeconomic models on predicting premature cardiovascular mortality and all-cause mortality.* BMC Public Health, 2006. **6**: p. 203.
31. Lindstrom, M., Hansen, K., and Rosvall, M., *Economic stress in childhood and adulthood, and self-rated health: a population based study concerning risk accumulation, critical period and social mobility.* BMC Public Health, 2012. **12**: p. 761.
32. Cullati, S., et al., *Factors of change and cumulative factors in self-rated health trajectories: a systematic review.* Adv Life Course Res, 2014. **19**: p. 14-27.
33. Dannefer, D., *Cumulative advantage/disadvantage and the life course: cross-fertilizing age and social science theory.* J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2003. **58**(6): p. S327-37.
34. Harper, S., *Life course socioeconomic conditions and adult psychosocial functioning.* International Journal of Epidemiology, 2002. **31**: p. 395-403.
35. Claussen, B., G. Smith, D., and Thelle, D., *Impact of childhood and adulthood socioeconomic position on cause specific mortality: the Oslo Mortality Study.* J Epidemiol Community Health, 2003. **57**(1): p. 40-5.
36. Galobardes, B., Smith, G.D., and Lynch, J.W., *Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood.* Ann Epidemiol, 2006. **16**(2): p. 91-104.
37. Lantz, P.M., et al., *Socioeconomic factors, health behaviors, and mortality: results from a nationally representative prospective study of US adults.* JAMA, 1998. **279**(21): p. 1703-8.
38. Martikainen, P., Brunner, E., and Marmot, M., *Socioeconomic differences in dietary patterns among middle-aged men and women.* Soc Sci Med, 2003. **56**(7): p. 1397-410.
39. Lynch, J.W., Kaplan, G.A., and Salonen, J.T., *Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse.* Soc Sci Med, 1997. **44**(6): p. 809-19.
40. Laaksonen, M., et al., *Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: a follow-up of 60 000 men and women over 23 years.* Eur J Public Health, 2008. **18**(1): p. 38-43.
41. Strand, B.H. and Tverdal, A., *Can cardiovascular risk factors and lifestyle explain the educational inequalities in mortality from ischaemic heart disease and from other heart diseases? 26 year follow up of 50,000 Norwegian men and women.* J Epidemiol Community Health, 2004. **58**(8): p. 705-9.

42. Pearlin, L.I., et al., *Stress, health, and the life course: some conceptual perspectives.* J Health Soc Behav, 2005. **46**(2): p. 205-19.
43. Robertson, T., et al., *The role of material, psychosocial and behavioral factors in mediating the association between socioeconomic position and allostatic load (measured by cardiovascular, metabolic and inflammatory markers).* Brain Behav Immun, 2015. **45**: p. 41-9.
44. Lipowicz, A., Szklarska, A., and Malina, R.M., *Allostatic load and socioeconomic status in Polish adult men.* J Biosoc Sci, 2014. **46**(2): p. 155-67.
45. Gruenewald, T.L., et al., *History of socioeconomic disadvantage and allostatic load in later life.* Soc Sci Med, 2012. **74**(1): p. 75-83.
46. van Deurzen, I. and Vanhoutte, B., *A Longitudinal Study of Allostatic Load in Later Life: The Role of Sex, Birth Cohorts, and Risk Accumulation.* Res Aging, 2019. **41**(5): p. 419-442.
47. Prag, P. and Richards, L., *Intergenerational social mobility and allostatic load in Great Britain.* J Epidemiol Community Health, 2019. **73**(2): p. 100-105.
48. Hadjar, A. and Samuel, R., *Does upward social mobility increase life satisfaction? A longitudinal analysis using British and Swiss panel data.* Research in Social Stratification and Mobility, 2015. **39**: p. 48-58.
49. Gugushvili, A., et al., *Intergenerational Mobility in Relative Educational Attainment and Health-Related Behaviours.* Soc Indic Res, 2019. **141**(1): p. 413-441.
50. Merkin, S.S., et al., *Life course socioeconomic status and longitudinal accumulation of allostatic load in adulthood: multi-ethnic study of atherosclerosis.* Am J Public Health, 2014. **104**(4): p. e48-55.
51. Schnorpfeil, P., et al., *Allostatic load and work conditions.* Soc Sci Med, 2003. **57**(4): p. 647-56.
52. Bellingrath, S., Weigl, T., and Kudielka,B.M., *Chronic work stress and exhaustion is associated with higher allostastic load in female school teachers.* Stress, 2009. **12**(1): p. 37-48.
53. Gay, J.L., et al., *Meeting physical activity guidelines is associated with lower allostatic load and inflammation in Mexican Americans.* J Immigr Minor Health, 2015. **17**(2): p. 574-81.
54. Forrester, S.N., et al., *Association between allostatic load and health behaviours: a latent class approach.* J Epidemiol Community Health, 2019. **73**(4): p. 340-345.
55. Bei, B., et al., *Sleep and Physiological Dysregulation: A Closer Look at Sleep Intraindividual Variability.* Sleep, 2017. **40**(9).
56. Clark, A.J., et al., *Impaired sleep and allostatic load: cross-sectional results from the Danish Copenhagen Aging and Midlife Biobank.* Sleep Med, 2014. **15**(12): p. 1571-8.
57. Mattei, J., Noel, S.E., and Tucker, K.L., *A meat, processed meat, and French fries dietary pattern is associated with high allostatic load in Puerto Rican older adults.* J Am Diet Assoc, 2011. **111**(10): p. 1498-506.
58. Mattei, J., Bhupathiraju, S., and Tucker K.L,, *Higher adherence to a diet score based on American Heart Association recommendations is associated with lower odds of allostatic load and metabolic syndrome in Puerto Rican adults.* J Nutr, 2013. **143**(11): p. 1753-9.
59. Lee, K.H., et al., *Relationships between Dietary Habits and Allostatic Load Index in Metabolic Syndrome Patients.* Korean J Fam Med, 2013. **34**(5): p. 334-46.
60. van Draanen, J., Prelip, M., and Upchurch, D.M., *Consumption of fast food, sugar-sweetened beverages, artificially-sweetened beverages and allostatic load among young adults.* Prev Med Rep, 2018. **10**: p. 212-217.
61. Ottino-Gonzalez, J., et al., *Allostatic load and executive functions in overweight adults.* Psychoneuroendocrinology, 2019. **106**: p. 165-170.
62. Gallo, L.C., et al., *Domains of chronic stress, lifestyle factors, and allostatic load in middle-aged Mexican-American women.* Ann Behav Med, 2011. **41**(1): p. 21-31.

63. Sotos-Prieto, M., et al., *A Healthy Lifestyle Score Is Associated with Cardiometabolic and Neuroendocrine Risk Factors among Puerto Rican Adults.* J Nutr, 2015. **145**(7): p. 1531-40.
64. Yang, Y. and Kozloski, M., *Sex Differences in Age Trajectories of Physiological Dysregulation: Inflammation, Metabolic Syndrome, and Allostatic Load.* The Journals of Gerontology: Series A, 2011. **66A**(5): p. 493-500.
65. Tampubolon, G. and Maharani, A, *Trajectories of allostatic load among older Americans and Britons: longitudinal cohort studies.* BMC Geriatr, 2018. **18**(1): p. 255.
66. Seeman, T.E., et al., *Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts.* Psychosom Med, 2002. **64**(3): p. 395-406.
67. Dowd, J.B. and Goldman, N. , *Do biomarkers of stress mediate the relation between socioeconomic status and health?* J Epidemiol Community Health, 2006. **60**(7): p. 633-9.
68. Seeman, T.E. and Robbins, R.J., *Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans.* Endocr Rev, 1994. **15**(2): p. 233-60.
69. Gruenewald, T.L., et al., *Allostatic load and frailty in older adults.* J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(9): p. 1525-31.
70. Fried, L.P., et al., *Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009. **64**(10): p. 1049-57.
71. Ding, Y.Y., Kuha, J., and Murphy, M., *Multidimensional predictors of physical frailty in older people: identifying how and for whom they exert their effects.* Biogerontology, 2017. **18**(2): p. 237-252.
72. Crimmins, E.M., et al., *Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation.* Exp Gerontol, 2003. **38**(7): p. 731-4.
73. Crook, Z., et al., *Apolipoprotein E genotype does not moderate the associations of depressive symptoms, neuroticism and allostatic load with cognitive ability and cognitive aging in the Lothian Birth Cohort 1936.* PLoS One, 2018. **13**(2): p. e0192604.
74. Seeman, T.E., *Price of Adaptation—Allostatic Load and Its Health Consequences.* Archives of Internal Medicine, 1997. **157**(19).
75. Greiser, K.H., et al., *Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study.* BMC Cardiovasc Disord, 2005. **5**: p. 33.
76. Haerting, J., et al., *[A cohort study investigating risk factors for cardiovascular disease in an urban elderly East-German population (CARLA study)].* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6-7): p. 795-800.
77. Hassan, L., et al., *Cardiovascular risk factors, living and ageing in Halle: the CARLA study.* Eur J Epidemiol, 2022. **37**(1): p. 103-116.
78. Zhang, Z., *Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package.* Ann Transl Med, 2016. **4**(2): p. 30.
79. Hawkley, L.C., et al., *Mediators of the relationship between socioeconomic status and allostatic load in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study (CHASRS).* Psychophysiology, 2011. **48**(8): p. 1134-45.
80. McLoughlin, S., Kenny, R.A., and McCrory, C., *Does the choice of Allostatic Load scoring algorithm matter for predicting age-related health outcomes?* Psychoneuroendocrinology, 2020. **120**: p. 104789.
81. Levine, M.E. and Crimmins, E.M., *A comparison of methods for assessing mortality risk.* Am J Hum Biol, 2014. **26**(6): p. 768-76.
82. Geronimus, A.T., et al., *"Weathering" and age patterns of allostatic load scores among blacks and whites in the United States.* Am J Public Health, 2006. **96**(5): p. 826-33.
83. Urban and Vogel, *S3-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas" aktualisiert.* CardioVasc, 2014. **14**(3): p. 18-18.

84. Ridker, P.M., *Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke.* Circulation, 2003. **108**(12): p. e81-5.
85. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.* Eur Heart J, 2020. **41**(1): p. 111-188.
86. Lampert, T., *Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).* Bundesgesundheitsbl 2013, 2013. **56**: p. 631-636.
87. Bundesamt, S., *Wirtschaftsrechnungen: Einkommens- und Verbrauchsstichprobe, Einkommensverteilung in Deutschland*. 2006: Wiesbaden.
88. Winkler J and S. H, *Social class index in the Federal Health Survey (in German).* Gesundheitswesen, 2000. **61**: p. 178-183.
89. Jöckel, K.H. et al., *Messung und Quantifizierung soziographischer Merkmale in epidemiologischen Studien*. 1997.
90. Elston, D.M., *Cherry picking, HARKing, and P-hacking.* J Am Acad Dermatol, 2021.
91. Goodman, S., *A dirty dozen: twelve p-value misconceptions.* Semin Hematol, 2008. **45**(3): p. 135-40.
92. Curran, P.J., K. Obeidat, and D. Losardo, *Twelve Frequently Asked Questions About Growth Curve Modeling.* J Cogn Dev, 2010. **11**(2): p. 121-136.
93. Koller, M., *robustlmm: An R Package for Robust Estimation of Linear Mixed-Effects Models.* Journal of Statistical Software, 2016. **75**(6).
94. Efron, B. and Tibshirani, R.J., *An Introduction to the Bootstrap*. 1994, New York: Chapman and Hall/CRC. 456.
95. Hoshino, J., *Introduction to clinical research based on modern epidemiology.* Clin Exp Nephrol, 2020. **24**(6): p. 491-499.
96. Lacruz, M.E., et al., *Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study.* Medicine (Baltimore), 2015. **94**(22): p. e952.
97. Murray, M., et al., *The Hawthorne effect in the measurement of adolescent smoking.* J Epidemiol Community Health, 1988. **42**(3): p. 304-6.
98. French, D.P. and S. Sutton, *Reactivity of measurement in health psychology: how much of a problem is it? What can be done about it?* Br J Health Psychol, 2010. **15**(Pt 3): p. 453-68.
99. Godin, G., et al., *Asking questions changes behavior: mere measurement effects on frequency of blood donation.* Health Psychol, 2008. **27**(2): p. 179-84.
100. Rodrigues, A.M., et al., *The question-behavior effect: genuine effect or spurious phenomenon? A systematic review of randomized controlled trials with meta-analyses.* Health Psychol, 2015. **34**(1): p. 61-78.
101. Lipowicz, A., Szklarska, A., and Mitas, A.W., *Biological costs of economic transition: Stress levels during the transition from communism to capitalism in Poland.* Econ Hum Biol, 2016. **21**: p. 90-9.
102. Juster, R.P., et al., *Sex-specific interaction effects of age, occupational status, and workplace stress on psychiatric symptoms and allostatic load among healthy Montreal workers.* Stress, 2013. **16**(6): p. 616-29.
103. Wang, W., et al., *Sex-specific associations between socioeconomic status and ideal cardiovascular health among Korean adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2017.* Plos One, 2024. **19**(8).
104. Ahrenfeldt, L.J. and Möller, S., *The Reciprocal Relationship between Socioeconomic Status and Health and the Influence of Sex: A European SHARE-Analysis Based on Structural Equation Modeling.* International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021. **18**(9).
105. Berkman, L.F., Kawachi, I., and Glymour, M.M., *Social Epidemiology*. 2014: Oxford University Press. 640.

106. Kondo, K., *Achievements and Challenges of Social Epidemiology Research Aiming to Reduce Health Inequality: A Revised English Version of Japanese in the Journal of the Japan Medical Association 2020;149(9):1626-30.* JMA J, 2022. **5**(1): p. 9-16.
107. Krieger, N., *Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective.* Int J Epidemiol, 2001. **30**(4): p. 668-77.
108. Besser, L.M., et al., *Methods to Address Self-Selection and Reverse Causation in Studies of Neighborhood Environments and Brain Health.* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(12).
109. Gieseke, J., *Soziale Ungleichheit im Staatssozialismus. Eine Skizze.* Zeithistorische Forschungen/Studies in Contemporary History, 2013. **10**: p. 171-198.
110. Mau, S., *Lütten Klein. Leben in einer ostdeutschen Transformationsgesellschaft*. 2019, Berlin: Suhrkamp Verlag AG 284.
111. Lötsch, M., *Sozialstruktur der DDR - Kontinuität und Wandel*, in *Politik und Zeitgeschichte*. 1988. p. 13 - 19.
112. Stephan, H. and Wiedemann, E., *Lohnstruktur und Lohndifferenzierung in der DDR. Ergebnisse der Lohndatenerfassung vom September 1988*, in *Mitteilung aus der Arbeitsmarkt- und Berufsforschung* 1990. p. 550 - 562.
113. Hoffmann, D., *Lorke, C., Armut im geteilten Deutschland. Die Wahrnehmung sozialer Randlagen in der Bundesrepublik Deutschland und der DDR. Frankfurt am Main/New York, Campus 2015.* Historische Zeitschrift, 2017. **305**(2): p. 604-605.
114. Grundmann, S., *Die Sozialstruktur der DDR. Versuch einer Rekonstruktion auf Basis einer 1987 durchgeführten soziologischen Untersuchung*, in *WZB Discussion Paper FS III*. 1997: Wissenschaftszentrum Berlin. p. 97 - 402.
115. Upchurch, D.M., Rainisch, B.W. and Chyu, L., *Greater Leisure Time Physical Activity Is Associated with Lower Allostatic Load in White, Black, and Mexican American Midlife Women: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 through 2004.* Womens Health Issues, 2015. **25**(6): p. 680-7.
116. Roerecke, M. and Rehm, J., *Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers.* BMC Med, 2014. **12**: p. 182.
117. Jacobsen, E., et al., *Predictors of attrition in a longitudinal population-based study of aging.* Int Psychogeriatr, 2021. **33**(8): p. 767-778.
118. Gustavson, K., et al., *Attrition and generalizability in longitudinal studies: findings from a 15-year population-based study and a Monte Carlo simulation study.* BMC Public Health, 2012. **12**: p. 918.
119. Van Beijsterveldt, C.E., et al., *Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: the Maastricht Aging Study (MAAS).* J Clin Epidemiol, 2002. **55**(3): p. 216-23.

7. Thesen

1. Die AL-Scores, als Surrogat für die Auswirkungen chronischen Stresses, sinken für beide Geschlechter über den Beobachtungszeitraum. Diese Abnahme zeigte sich sowohl in der deskriptiven, als auch in der longitudinalen Analyse im Rahmen des linear gemischten Modells.

2. Diese Arbeit zeigt erstmals einen abnehmenden AL-Score innerhalb einer alternden Studienkohorte über einen Zeitraum von fast zwei Dekaden.

3. Eine stärkere Abnahme der AL-Scores ist bei Männern zu beobachten, wenngleich sich dieser Effekt als geringfügig zeigt.

4. Der Berufsstatus korreliert bei Männern, nicht jedoch bei Frauen mit den AL-Scores. Die Auswahl der Operationalisierungsmethode der AL-Scores ist ein zentrales Element und sollte unter anderem anhand des Studiendesigns und der Zielstellungen der Studie erfolgen.

5. In der CARLA-Kohorte scheinen etablierte Herangehensweisen zur Messung vom SES nur eingeschränkt valide zu sein.

6. Eine differenzierte Interpretation ihrer Validität sollte daher unter Berücksichtigung des gesellschaftlich-historischen Kontexts erfolgen.

7. Kumulative Aspekte des Sozialstatus, sowie die soziale Mobilität weisen eine Assoziation zur AL auf. Weitere Forschungen sind nötig, um vulnerable/kritische Phasen innerhalb der verschiedenen Lebensphasen zu detektieren.

Tabelle 10: Deskriptive Beschreibung der Gesamtpopulation

Charakteristika zu Studienbeginn		**Männer n=967**	**Frauen n=812**	**Gesamt n=1779**
AL-Score (Durchschnitt)	Baseline	-0.41	-1.14	**-0.74**
	Erstes Follow-Up	-0.92	-1.47	**-1.17**
	Drittes Follow-Up	-1.59	-2.01	**-1.79**
Alter in Jahren (Durchschnitt)		64.9	63.8	**64.4**
Einkommen[a]	Niedrig	63.2%	72.0%	**67.2%**
	Hoch	36.8%	28.0%	**32.8%**
Bildung[b]	Niedrig	39.4%	42.2%	**40.7%**
	Hoch	60.6%	57.8%	**59.3%**
Berufs[c]	Niedrig	59.0%	84.0%	**70.4%**
	Hoch	41.0%	16.0%	**29.6%**
Anzahl der Kinder (Durchschnitt)		1.9	1.8	**1.8**
Familienstand	Geschieden	8.6%	12.6%	**10.4%**
	Verheiratet	80.9%	58.3%	**70.5%**
	Single	3.1%	6.3%	**4.6%**
	Verwitwet	7.5%	22.9%	**14.5%**
NIkotinkonsum	Raucher	23.3%	14.7%	**19.3%**
	Ehemaliger Raucher	51.4%	17.2%	**35.8%**
	Nieraucher	25.4%	68.1%	**44.9%**
Alkoholkonsum	g/Tag (Durchschnitt)	17.5	4.1	**11.4**
Packyears	(Durchschnitt)	15.6	4.3	**10.4**
Sportliche Aktivität	hours/Woche (Durchschnitt)	0.7	0.8	**0.8**
Einnahme antihypertensiver Medikation	Ja	55.1%	55.7%	**55.4%**
Einnahme lipidsenkender Medikation	Ja	17.3%	15.8%	**16.6%**
Einnahme antidiabetischer Medikation	Ja	12.9%	11.5%	**12.3%**

[a] Netto-Äquivalenzeinkommen pro Haushalt < 1500€, [b] Realschule oder niedriger, [c] ungelernte Arbeiter, angelernte oder gelernte Arbeiter, Landwirt, Vorarbeiter, mithelfender Familienangehöriger, einfacher Angestellter, niedriger Beamter , qualifizierter Angestellter, mittlerer Beamte

Sensitivitätsanalyse

Im gemischt linearen Modell wurde die Maximum-Likelihood-Schätzung verwendet, welche davon ausgeht, dass die fehlenden Daten entweder einem Missing Completely at Random (MCAR) oder einem Missing at Random (MAR) Muster folgen [92]. Für die vorliegenden Daten ergab sich ein MAR, d.h., dass das Fehlen von Daten mit unabhängigen Variablen, wie dem kumulierten sozioökonomischen Status (SES), sozialer Mobilität, Geburtsjahrgang und Verhaltensmustern, die wiederum die Studienteilnahme beeinflussen, zusammenhängen könnte. Dies wird durch Hinweise gestützt, die darauf hindeuten, dass Personen mit niedrigem SES und aus älteren Jahrgängen eher aus Langzeitstudien ausscheiden als ihre wohlhabenderen und jüngeren Gegenstücke [117-119]. Um die Art der fehlenden Daten in unserer Kohorte zu beleuchten, werden im Anhang folgend (Tabelle 11) deskriptive Zusammenfassungen der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu den vollständigen Fällen präsentiert. Darüber hinaus wurden Unterschiede zwischen den vollständigen Fällen und der gesamten Stichprobe mittels t-Test (für kontinuierliche Variablen) oder $\chi 2$-Test (für kategoriale Variablen) getestet. Es wird der Mittelwertunterschied und das 95 % Konfidenzintervalle berichtet: Es zeigte sich, dass Teilnehmer mit vollständigen Informationen bei allen Untersuchungen zum Ausgangszeitpunkt jünger waren (57 Jahre versus 64 Jahre, 95 % KI: [-7,6; -5,8]), höhere Werte für den kumulierten SES hatten (1,83 versus 1,46, 95 % KI: [0,27; 0,49]), weniger Packungsjahre berichteten (7,6 versus 10,4; 95 % KI: [-4,23; -1,56]), mehr Stunden sportliche Aktivität pro Woche ausführten (0,95 versus 0,75, 95 % KI: [0,05; 0,37]) und einen geringeren Anteil an Medikamenteneinnahme aufwiesen (z.B. Antihypertensiva, 0,38 versus 0,55, 95 % KI: [-0,23; -0,12]). Lediglich die Mittelwerte der sozialen Mobilität (0,53 versus 0,46, 95 % KI: [-0,02; 0,14]) und der Alkoholkonsum (g pro Tag, 12,0 versus 11,4, 95 % KI: [-0,98; 2,19]) zeigten keinen Unterschied zwischen den vollständigen Fällen und der gesamten Stichprobe.

Tabelle 11: Deskriptiver Vergleich der gesamten Stichprobe und den vollständigen Fällen

		Gesamt (n = 1779)	Vollständige Fälle (n = 396)	Anteil der vollständigen Fälle
AL-Score	Studienbeginn	-0.73	-1.76	
	Erstes Follow-Up	-1.30	-2.22	
	Drittes Follow-Up	-2.34	-2.43	
Alter (Durchschnitt)		64.4	57.7	
Geburtskohorte	1920er	504	7	1.4%
	1930er	535	69	12.9%
	1940er	508	161	31.7%
	1950er	232	159	68.5%
SES nach Winkler	1	396	45	11%
	2	1054	233	22%
	3	329	118	36%
SES in Kindheit	1	998	178	18%
	2	685	178	26%
	3	96	40	41%
Soziale Mobilität[a]	-2	3	0	0%
	-1	141	24	17%
	0	762	171	22%
	1	764	167	22%
	2	109	34	31%
kumulativer SES[b]	0	290	32	11%
	1	702	125	18%
	2	529	144	27%
	3	203	66	33%
	4	55	29	53%
packyears (Durchschnitt)		10.42	7.52	

Sport (h/Woche)		0.75	0.95
Alkoholkonsum (g/Tag)		11.38	11.98
Medikamente neinnahme	Antihypertensiva	55.4%	37.63%
	Lipidsenker	16.6%	8.59%
	Antidiabetika	12.3%	4.04%

[a]Differenz zwischen sozialem Status nach Winkler [88] und SES in Kindheit,

[b]Summe von SES in Kindheit und sozialem Status nach Winker [88]

Ergebnisse des linearen gemischten Modells

(nach Wiederteilnahmewahrscheinlichkeit gewichtet)

Tabelle 12: Assoziationen zwischen verschiedenen Prädiktoren und dem AL-Score

	Model 8 **β [95 % KI]** **n = 473**	**Model 8** **β (95 % KI)** **n = 1779**
(Intercept)	0.23	0.15
	[-2.22; 2.68]	[-0.82; 1.11]
Zeit seit Studienbeginn (pro Jahr)	-0.15	-0.16
	[-0.26; -0.05]	[-0.24; -0.09]
Frauen (Ref.: Männer)	-1.58	-0.92
	[-2.22; -0.93]	[-1.29; -0.54]
Kumulativer SES (pro Einheit) [a]	-0.44	-0.33
	[-0.72; -0.15]	[-0.50; -0.17]
Soziale Mobilität (pro Einheit)[b]	-0.29	-0.32
	[-0.67; 0.10]	[-0.54; -0.10]
Geburtskohorte 1930er[c]	1.39	1.20
	[-0.40; 3.17]	[0.50; 1.91]
Geburtskohorte 1940er[c]	1.03	0.95
	[-1.27; 3.34]	[-0.19; 2.09]
Geburtskohorte 1950er[c]	0.87	0.18
	[-3.02; 3.76]	[-1.34; 1.70]
Einnahme antidiabetischer Medikation vs. Keine	0.64	1.14
	[0.04; 1.25]	[0.79; 1.49]
Einnahme antihypertensiver Medikation vs. Keine	0.25	0.47
	[-0.09; 0.59]	[0.23; 0.71]
Einnahme lipidsenkender Medikation vs. Keine	0.45	-0.43

	[-0.41; 1.31]	[-0.84; -0.01]
Alter (Jahre)	0.38	0.18
	[-0.32; 1.07]	[-0.34; 0.71]
Alkoholkonsum (g/Tag)	0.03	-0.14
	[-0.25, 0.30]	[-0.30; 0.02]
packyears (pro Jahre)	0.04	0.09
	[-0.22; 0.29]	[-0.07; 0.26]
Sportliche Aktivität (h/Woche)	-0.50	-0.17
	[-0.75; -0.26]	[-0.32; -0.02]

[a]Summe von SES in Kindheit und sozialem Status nach Winker [88],

[b]Differenz zwischen sozialem Status nach Winkler [88] und SES in Kindheit

[c]Referenz: Geburtskohorte 1920er

Ergebnisse des linearen gemischten Modells

(nach Wiederteilnahmewahrscheinlichkeit gewichtet)

Tabelle 13: Auswirkungen auf die Steigung von AL

	Model 8 β (95 % KI) n = 473	**Model 8 β (95 % KI) n = 1779**
Zeit * Frauen	0.07	0.05
	[0.03; 0.10]	[0.01; 0.08]
Zeit * Kumulativer SES	0.01	0.01
	[-0.01; 0.02]	[-0.01; 0.02]
Zeit * Soziale Mobilität	0.01	0.01
	[-0.02; 0.03]	[-0.02; 0.02]
Zeit * Geburtskohorte 1930er	-0.05	-0.04
	[-0.14; 0.05]	[-0.11; 0.02]
Zeit * Geburtskohorte 1940er	-0.01	-0.01
	[-0.09; 0.08]	[-0.06; 0.06]
Zeit * Geburtskohorte 1950er	0.05	0.06
	[-0.04; 0.14]	[0.01; 0.13]
σ^2_a	2.08	2.32
τ_{00}[b]	8.14 $_{\text{newId_f}}$	9.17 $_{\text{newId_f}}$
τ_{11}[c]	0.02	0.02 $_{\text{newId_f.time}}$
ρ_{01}[d]	-0.52	-0.53 $_{\text{newId_f}}$
ICC[e]	0.78	0.78

N	473 $_{newId_f}$	1779 $_{newId_f}$
Beobachtungen	1419	3692
marginal R^2 / conditional R^2	0.114 / 0.801	0.079 / 0.800
AIC	6856.200	18446.827
log-likehood	-3372.144	-9158.859

[a]Varianz der AL-Scores, die dem Zufallsefekt zugeschrieben werden, [b]Varianz des Intercepts zwischen den verschiedenen Individuen, [c]Varianz der Random Slope, [d]Kovarianz zwischen dem Random Intercept und Random Slope, [e]Korrelation innerhalb der Klassen

Tabelle 14: Zeitvariante Variablen zur ersten Nachuntersuchung (Subkohorte)

Charakteristika	**Männer (n= 245)**	**Frauen (n= 228)**	**Gesamt (n= 473)**
Geschieden	9.7%	10.8%	10.3%
Verheiratet	83.7%	68.5%	76.3%
Single	3.3%	6.0%	4.6%
Verwitwet	3.3%	14.7%	8.8%
Raucher	13.9%	9.1%	11.5%
Ehemaliger Raucher	50.6%	26.3%	38.8%
Nieraucher	33.0%	62.9%	47.6%
Gelegenheitsraucher	2.5%	1.7%	2.1%
Alkoholkonsum g/Tag (Durchschnitt)	15.7	4.7	10.4
Packyears (Durchschnitt)	11.5	4.1	7.9
Sportliche Aktivität h/Woche (Durchschnitt)	1.7	1.9	1.8
Einnahme Antihypertenisva – ja	53.5%	52.2%	52.3%
Einnahme Antihypertenisva - nein	46.5%	47.8%	47.7%
Einnahme Lipidsenker – ja	18.4%	14.7%	16.6%
Einnahme Lipidsenker - nein	81.6%	85.3%	83.4%
Einnahme Antidiabetika – ja	6.9%	6.5%	6.7%
Einnahme Antidiabetika - nein	93.1%	93.5%	93.3%

Tabelle 15: Anzahl fehlender Datenpunkte für Biomarker bei Ausgangs- und Nachuntersuchungen

Bio-marker	*BMI*[a]	*Taille*[b]	*CRP*[c]	*Trigly-ceride*	*LDL*[d]	*HDL*[e]	*HbA1c*[f]	*RR$_{sys}$*[g]	*RR$_{dia}$*[h]
Carla-0	0/473	0/473	27/473	2/473	2/473	2/473	2/473	0/473	0/473
Carla-1	0/473	0/473	1/473	1/473	1/473	1/473	1/473	0/473	0/473
Carla-3	1/473	1/473	32/473	33/473	30/473	30/473	32/473	5/473	5/473

[a]*body mass index,* [b]*Taillenumanfang,* [c]*c-reaktives Protein,* [d]*low-density lipoprotein,* [e]*high-density lipoprotein,* [f]*glykiertes Hämoglobin,* [g]*systolischer Blutdruck,* [h]*diastolischer Blutdruck*

Tabelle 16: Vergleich verschiedener Berechnungsmethoden für AL-Scores

Mittelwert

[95 % KI]

	Carla-0	***Carla-1***	***Carla-3***
kumulativer z-scors	-1.66	-2.14	-2.30
	[-1.98; -1.34]	[-2.45; -1.83]	[-2.57; -2.02]
Summenscore[a]	3.31	2.93	2.89
	[3.15; 3.56]	[2.78; 3.08]	[2.76; 3.02]
Summenscore[b]	3.43	3.18	3.17
	[3.27; 3.59]	[3.03; 3.32]	[3.03; 3.28]

[a]ohne Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme, [b]mit Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme

Tabelle 17: AL-Scores für Männer stratifiziert nach Alterskohorten

Alter	*< 55*	*55-< 60*	*60-< 65*	*65-< 70*	*70-< 75*	*75-< 80*
n	*102*	*50*	*49*	*29*	*11*	*4*
	AL-Score Durchschnitt [95 % KI]					
Carla-0	-1.13 [-1.84; -0.42]	-0.71 [-1.59; 0.16]	-0.09 [-1.07; 0.89]	-0.93 [-1.99; 0.14]	-2.31 [-3.92; -0.69]	-3.38 [-5.77; -0.99]

Carla-1	-1.72 [-2.42; -1.01]	-1.33 [-2.15; -0.51]	-0.80 [-1.66; 0.06]	-2.42 [-3.52; -1.31]	-2.75 [-4.46; -1.03]	-4.38 [-5.44; -3.32]
Carla-3	-1.54 [-2.14; -0.93]	-1.94 [-2.68; -1.20]	-2.16 [-3.05; -1.26]	-3.30 [-4.35; -2.24]	-3.20 [-5.60; -0.80]	-5.21 [-7.42; -2.99]

Tabelle 18: AL-Scores für Frauen stratifiziert nach Alterskohorten

Alter	*< 55*	*55-< 60*	*60-< 65*	*65-< 70*	*70-< 75*	*75-< 80*
n	97	44	49	28	5	5
	AL-Score Durchschnitt [95% KI]					
Carla-0	-3.47 [-4.24; -2.71]	-1.86 [-2.73; -0.99]	-2.50 [-3.45; -1.56]	-0.32 [-1.58; 0.95]	-0.70 [-4.21; 2.82]	-1.83 [-4.49; 0.83]
Carla-1	-3.89 [-4.60; -3.18]	-2.12 [-3.18; -1.06]	-2.53 [-3.52; -1.54]	-0.55 [-1.67; 0.57]	-0.29 [-3.68; 3.09]	-0.38 [-3.47; 2.70]
Carla-3	-2.94 [-3.64; -2.24]	-2.61 [-3.35; -1.88]	-2.37 [3.29; 1.45]	-1.59 [-2.43; -0.75]	0.36 [-1.79; 2.50]	-3.29 [-7.18; 0.60]

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale), 15.02.2025

Ort/ Datum Unterschrift