Amyotrofisk lateralskleros (ALS) bland svenska militära utlandsveteraner



Aux Analysis|Military

Författare:
Kristian Neovius Pousette, medicine doktor
Jonas Söderling, medicine doktor
Martin Neovius, professor

Ansvarig utgivare:
Aux Analysis AB
Organisationsnummer: 556705-7418
Stockholm, Sverige

Publikationsdatum:
2020-11-02

Finansiering:
Veterancentrum, Försvarsmakten

Foto:
Stridsfotoavdelningen/Combat Camera

Mer information:
www.auxmilitary.se

Kontakt:
info@auxmilitary.se

Sedan 2016 utförs systematisk uppföljning av Sveriges militära utlandsveteraners hälsa baserat på anonyma uppgifter av konsultbolaget Aux Analysis med finansiering från Försvarsmakten. Årligen utkommer en rapport innehållande resultat för allmän dödlighet samt självmord bland veteranerna efter hemkomst från internationell insats, samt ett antal ytterligare utfall:

År 1: Psykisk ohälsa
Psykiatrisk vård och läkemedelsanvändning, vårdkontakt för självmordsförsök/ självskada och PTSD (posttraumatiskt stressyndrom)

År 2: Fysisk ohälsa
Fördjupning dödsorsaker, hjärt-kärlsjukdom (vårdkontakter samt medicinering), vårdkontakter för yttre orsaker, respiratoriska sjukdomar samt tumörer

År 3: Sociala utfall
Giftermål, skilsmässa och våldsbrott

Efter tredje året börjar cykeln om på nytt.

Utöver årliga rapporter genomförs studier av särskilt utvalda utfall eller insatser. Föreliggande rapport är en sådan studie där utfallet amyotrofisk lateral skleros (ALS) studerats.

Samtliga rapporter kan laddas ner från www.auxmilitary.se, där det även finns länkar till vetenskapliga publikationer och en akademisk avhandling kopplade till projektet.

SAMMANFATTNING & SLUTSATS

Denna studie undersökte risken att utveckla den neurodegenerativa sjukdomen amyotrofisk lateral skleros (ALS) efter hemkomst från internationell insats bland svenska militära utlandsveteraner som tjänstgjort någon gång mellan 1990 och 2018.

Analyserna baserades på länkning av Försvarsmaktens register över utlandsveteraner och rikstäckande hälsoregister. För att skydda individernas integritet utfördes alla analyser på avidentifierade data och resultat redovisas på gruppnivå. Etiskt tillstånd för studien erhölls från den Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm.

Utlandsveteranerna jämfördes med en kontrollgrupp som inte tjänstgjort militärt utomlands. Till varje utlandsveteran matchades upp till 10 kontroller på ålder, kön, mönstringsort, mönstringsår, födelseland, muskelstyrka, samt kroppsmasseindex (BMI) och analyserna justerades dessutom för resultat på intelligenstest. För cirka 10% av utlandsveteranerna för vilka mönstringsdata ej fanns tillgängliga matchades kontroller på ålder, kön och födelseland. Grupperna följdes upp till 28 år efter hemkomstdatum avseende ALS registrerat i Patientregistret eller Dödsorsaksregistret. Även allmän dödlighet (oavsett orsak) analyserades.

Under perioden 1990-2018 identifierades cirka 28 000 svenska utlandsveteraner (exklusive hemlig personal) som tjänstgjort militärt utomlands, främst på Balkan under 1990-talet samt i Afghanistan mellan 2002 och 2014. Utlandsveteranerna utgjordes till största delen av unga individer med en medianålder på 26 år vid hemkomst, och drygt 90% var män. Närmare 40% av utlandsveteranerna hade genomfört flera internationella insatser. Insatserna var i genomsnitt 6 månader långa. Vid uppföljningens slut var medelåldern 44 år.

Bland dessa utlandsveteraner kunde totalt 11 fall av ALS identifieras under upp till 28 års uppföljning (medianuppföljning 16 år). Utlandsveteranerna utvecklade ALS i dubbelt så hög utsträckning efter hemkomst jämfört med de matchade kontrollerna (2.5 jämfört med 1.4 ALS-fall per 100 000 person-år; justerad riskkvot 2.1, 95% konfidensintervall 1.1-4.1), en skillnad som kunde säkerställas statistiskt. Samtidigt uppvisade utlandsveteranerna en betydligt lägre risk jämfört med de matchade kontrollerna avseende allmän dödlighet under uppföljningstiden (85 jämfört med 136 dödsfall per 100 000 person-år; justerad riskkvot 0.62, 95% konfidensintervall 0.55-0.69).

En högre förekomst av ALS bland utlandsveteraner står i kontrast till tidigare svenska studier där dessa utlandsveteraner genomgående uppvisat lika bra eller bättre hälsa efter hemkomst jämfört med matchade kontroller. Givet att faktorer associerade med ALS omfattar fysiska skador (inklusive skallskador), exponering för bly och krävande fysisk aktivitet är ett samband mellan militär utlandstjänstgöring och ALS inte förvånande, men det är oklart om det föreligger orsakssamband.

Om sambanden för nämnda faktorer är kausala så skulle en del av den förhöjda risken för ALS kunna förklaras av att utlandsveteranerna både före och efter utfärd ägnat sig åt krävande fysisk aktivitet, samt exponerats för olika typer av fysiska skador (bland annat genom idrottsutövning), i större utsträckning än kontrollerna. En del av risken skulle också kunna förklaras av att en stor andel av utlandsveteranerna är eller har varit yrkesmilitärer, en grupp som visats ha ökad risk för ALS i studier från andra länder, exempelvis Danmark och USA.

SLUTSATS

Denna studie fann 11 fall av ALS bland 28 000 utlandsveteraner följda under upp till 28 år, vilket motsvarade en fördubblad förekomst av ALS bland svenska militära utlandsveteraner som tjänstgjort på internationell insats någon gång mellan 1990 och 2018 jämfört med matchade kontroller som inte tjänstgjort militärt utomlands. Detta resultat kunde säkerställas statistiskt. Samtidigt uppvisade utlandsveteranerna en betydligt lägre allmän dödsrisk efter hemkomst.

ALS är en ovanlig sjukdom och det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan militär utlandstjänstgöring och ALS, det vill säga om exponeringar under militär utlandstjänstgöring orsakar ALS, eller om överrisken förklaras av andra faktorer såsom exempelvis en livsstil präglad av krävande fysisk aktivitet, högre risk för fysiska skador, annan militär tjänstgöring, genetiska faktorer, eller andra exponeringar.

SUMMARY & CONCLUSION

This study investigated the risk of developing the neurodegenerative disorder amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Swedish veterans after foreign military deployment between 1990 and 2018. The analyses were based on linkage between the Armed Forces' register of veterans and Swedish nationwide health registers. All analyses were performed using de-identified data and results are presented at the group level to protect the participants' integrity. The study was approved by the Regional Ethics Committee in Stockholm.

The deployed veterans were compared with a control group who had not been deployed. To each veteran up to 10 controls were matched on age, sex, conscription center, conscription year, country of birth, muscular strength and body mass index. The analyses were further adjusted for cognitive ability test results. For the ≈10% of the veterans who lacked conscription data, controls were matched on age, sex and country of birth. The participants were followed up for ALS as registered in the National Patient Register and the Cause of Death Register over up to 28 years after deployment. All-cause mortality was analysed as a secondary outcome.

During 1990-2018, about 28,000 Swedish veterans (excluding classified personnel) had been deployed, mainly to the Balkans in the 1990s and Afghanistan between 2002 and 2014. The veterans were mostly men (90%) with a mean age of 26 years at deployment. Almost 40% of the veterans had been deployed more than once. The average deployment was 6 months. At the end of follow-up, the mean age was 44 years.

Among these veterans, 11 cases of ALS could be identified during up to 28 years of follow-up (median 16 years). The veterans had approximately a two-fold higher risk of developing ALS after deployment compared to the matched controls (2.5 vs 1.4 ALS cases per 100,000 person-years; adjusted risk ratio 2.1, 95% confidence interval 1.1-4.1). This difference was statistically significant. Still, the veterans had a much lower risk of all-cause mortality than matched controls (85 vs 136 deaths per 100,000 person-years; adjusted risk ratio 0.62, 95% confidence interval 0.55-0.69).

An increased risk of ALS among veterans is in contrast to previous Swedish studies showing that these veterans have consistently been found to have as good or better health after deployment compared to matched controls. Given that factors associated with ALS include physical trauma (including head trauma), exposure to lead and extreme physical exercise, a link between military deployment and ALS is not surprising, but it is unclear whether these associations are causal.

One explanation for some of the increased risk of ALS in military veterans could be that they were exposed to more physical trauma (e.g., through sports) both before, during and after deployment than the controls. Another explanation for part of the risk is that many veterans were or had been soldiers by profession, a group previously found at increased risk for ALS in studies from other countries (e.g., Denmark and the US).

CONCLUSION

This study found 11 incident cases of ALS among 28,000 veterans followed for up to 28 years after foreign deployment, corresponding to a statistically significant two-fold increased risk of ALS among Swedish veterans after foreign military deployment compared to matched controls who had not been deployed. At the same time, the veterans had a much lower all-cause mortality risk after deployment.

ALS is a rare disease. Moreover, it is unclear whether there exists a causal link between military deployment and ALS, i.e. whether exposures during military deployment cause ALS or whether the increased risk can be explained by other factors, such as a lifestyle characterized by extreme physical exercise, increased risk of physical trauma, other military service, genetic factors, or other exposures.

1 BAKGRUND 1

1.1 Amyotrofisk lateral skleros (ALS) 1
1.2 Militär tjänstgöring och ALS 2
1.3 Föreslagna mekanismer 2
1.4 Registerstudier av svenska militära utlandsveteraner 3

2 METOD 4

2.1 Registerkällor 4
2.1.1 Militära utlandsveteraner från Försvarsmaktens register 4
2.1.2 Värnpliktsregistret 4
2.1.3 Dödsorsaksregistret 4
2.1.4 Patientregistret 5
2.1.5 Registret över totalbefolkningen 5
2.2 Identifiering av studiepopulationen 5
2.3 Utfall 6
2.4 Statistisk metod 6

3 RESULTAT FÖR SAMTLIGA UTLANDSVETERANER 8

3.1 Svenska militära utlandsveteraner 1990-2018 8
3.2 ALS bland svenska militära utlandsveteraner 10

4 RESULTAT FÖR UTLANDSVETERANER OCH KONTROLLER 11

4.1 Utlandsveteraner och matchade kontroller 11
4.2 ALS bland utlandsveteraner jämfört med matchade kontroller 12
4.2.1 Känslighetsanalys 13
4.2.2 Allmän dödlighet 14

5 DISKUSSION 15

5.1 Sammanfattning 15
5.2 Mekanismer 15
5.3 Styrkor 16
5.4 Svagheter 16
5.5 Slutsats 17

6 REFERENSER 18

1 BAKGRUND

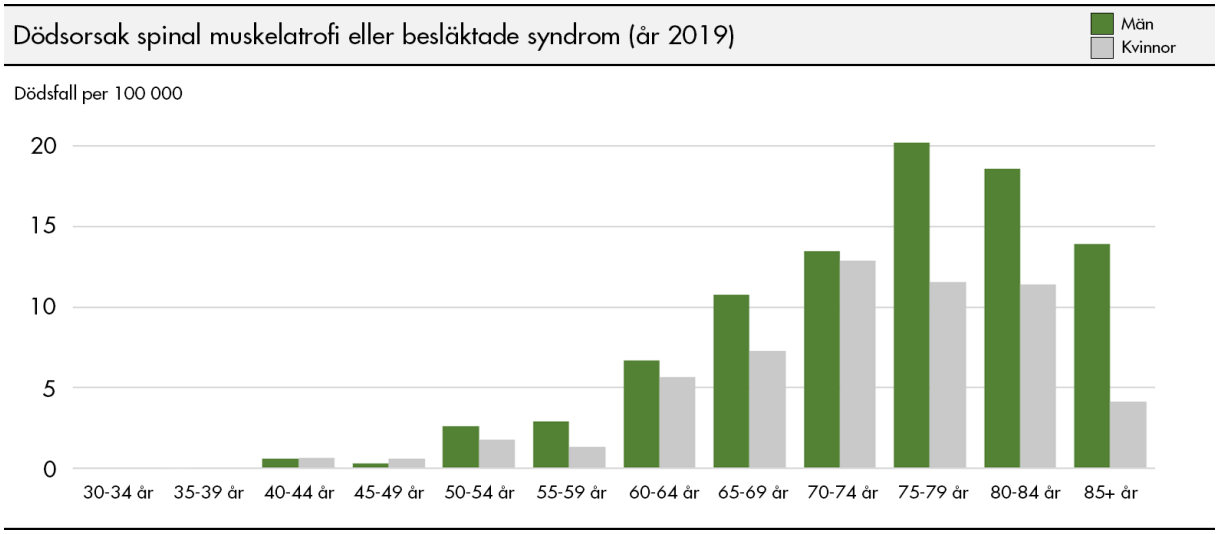
1.1 Amyotrofisk lateral skleros (ALS)

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en neurodegenerativ sjukdom som leder till att de nervceller som styr kroppens muskler gradvis förtvinar.[1,2]

Sjukdomen är ovanlig med en årlig incidens omkring 2-4 fall per 100 000 invånare i Europa och USA.[1,2] Uppskattningsvis 750-850 personer i Sverige har sjukdomen och ytterligare 220-250 personer får diagnosen varje år enligt data från Socialstyrelsen.[3] Ungefär 10% av fallen är så kallad familjär ALS och 90% utgörs av sporadisk ALS, det vill säga de uppkommer utan någon känd familjehistoria av sjukdomen. Hälften av individerna dör inom 3 år genom att andningsmuskulaturen förlamas, men en liten andel överlever mer än 10 år.[1,2]

Den dominerande uppfattningen är att ALS orsakas av ett samspel mellan genetik och miljöfaktorer. Dock har få starka riskfaktorer identifierats bortom stigande ålder och manligt kön.[4,5] I Figur 1 visas data från Socialstyrelsen över dödsfall med diagnosen G12 (spinal muskelatrofi eller besläktade syndrom) uppdelat på ålder och kön. Givet den korta överlevnaden speglar staplarna dels sjukdomsgruppens starka åldersgradient, dels den högre risken bland män än bland kvinnor.

En alternativ uppfattning till att sjukdomen orsakas av ett samspel mellan miljö och genetik är att alla ALS-fall primärt är en konsekvens av komplexa genetiska faktorer.[4] Familjestudier av ALS indikerar kraftigt ökad ALS-risk för barn och syskon till individer som utvecklat ALS. En svensk studie rapporterade en 9-faldig risk bland barn och en 17-faldig risk bland syskon jämfört med individer utan familjehistoria av ALS.[6]



Figur 1 Dödsfall per 100 000 med dödsorsak spinal muskelatrofi eller besläktade syndrom (ICD10 G12, inkluderande motorneuron-sjukdom G12.2). Data från Socialstyrelsens statistikdatabas. Cirka 80% av diagnoserna inom G12 utgörs av G12.2.

1.2 Militär tjänstgöring och ALS

Ett samband mellan militär tjänstgöring och ALS uppmärksammades först för utlandsveteraner från det första Gulfkriget på 1990-talet efter att fyra studier rapporterat en ökad risk att utveckla ALS bland amerikanska utlandsveteraner som tjänstgjort i detta krig jämfört med utlandsveteraner från andra insatsområden.[7-10] Dessa studier hade dock flera metodologiska brister, bland annat svag statistisk styrka och bristande information kring exponering och ibland även utfall,[11] och ytterligare en liknande studie kunde inte bekräfta resultaten.[12]

Mot bakgrund av detta ställde US Department of Veterans Affairs en förfrågan till medicinavdelningen (Institute of Medicine) inom den amerikanska Vetenskapsakademin om att utse en kommitté för att sammanställa befintlig evidens rörande ALS bland militärer. I kommitténs rapport från 2006 drogs slutsatsen att det fanns en viss om än begränsad evidens för en koppling mellan militär tjänstgöring och att senare utveckla ALS.[13]

År 2015 utkom en uppdaterad sammanställning i den vetenskapliga litteraturen med ytterligare studier som publicerats inom området militär tjänstgöring och ALS sedan ovannämnda kommittérapport.[11] Författarnas slutsats var att evidensläget fortsatt var mycket osäkert, men att ett samband inte kunde uteslutas.

Sedan dess har ytterligare studier bekräftat en koppling mellan militär tjänstgöring och utveckling av ALS,[14-16] varav en genomfördes i Danmark.[15] Den danska fallkontrollstudien identifierade individer diagnosticerade med ALS via det danska Patientregistret, och fann efter matchning av kontroller en statistiskt säkerställd ökad risk för ALS-diagnos bland individer som varit anställda inom militär verksamhet (oddskvot 1.3, 95% konfidensintervall 1.1-1.6) och dessutom att risken ökade med längre tjänstgöringstid.[15]

En stor fallkontrollstudie av amerikansk militär personal som omfattande utlandstjänstgöringar från andra världskriget och senare har också funnit en positiv koppling mellan antalet år på utlandstjänst och risk för ALS.[17]

1.3 Föreslagna mekanismer

Att identifiera riskfaktorer försvåras dels av att ALS är en mycket ovanlig sjukdom och dels av att det sannolikt går lång tid mellan exponering för en viss faktor och utveckling av sjukdomen. Detta begränsar också styrkan i evidensen. Flera miljöfaktorer som har identifierats för ALS är dock vanligt förekommande bland individer som tjänstgör militärt och skulle kunna bidra till att förklara kopplingen mellan militär tjänstgöring och utveckling av ALS. Dessa omfattar bland annat fysiska skador,[18] insektsdödande medel,[19-21] aerosolbildat bly (som bland annat uppkommer vid skjutning),[20-22] hjärnskakningar,[23-26] krävande fysisk aktivitet[21,26-29] samt elektromagnetisk strålning.[30] För detaljer kring dessa och övriga riskfaktorer hänvisas till rapporten ”Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet” (FOI-R–4856–SE).[31]

1.4 Registerstudier av svenska militära utlandsveteraner

Detta är en rapport i en rapportserie om hälsotillståndet bland svenska militära utlandsveteraner baserat på data från rikstäckande hälsoregister.

Fördelarna med registermetodologi är att samtliga individer som är av intresse för studien är inkluderade (jämfört med bortfall från exempelvis enkät- och intervjustudier där deltagande är frivilligt), samt att informationen är mycket pålitlig eftersom den rapporterats av experter för administrativa syften.

Nackdelarna är att studier begränsas till den information som står till buds och som ursprungligen tjänade andra syften (jämfört med exempelvis enkät- och intervjustudier där det kan skräddarsys vilken information som samlas in), samt att det ofta krävs allvarligare former av utfallen ifråga för att informationen ska registreras (till exempel så allvarlig ohälsa att den berörda individen uppsöker sjukvård och får en diagnos). För svåra sjukdomar som ALS är dock det senare inte ett problem.

Denna rapport fokuserar på ALS samt allmän dödlighet efter hemkomst från internationell insats bland svenska militära utlandsveteraner som tjänstgjort någon gång mellan 1990-01-01 och 2018-12-31. Resultaten jämförs med en grupp av matchade individer som inte tjänstgjort militärt utomlands.

2 METOD

2.1 Registerkällor

Militära utlandsveteraner som tjänstgjort vid någon internationell insats från 1990-01-01 till och med 2018-12-31 samt matchade kontroller som inte tjänstgjort militärt utomlands identifierades via Försvarsmaktens, Rekryteringsmyndighetens och Krigsarkivets register. Från Socialstyrelsens hälsoregister inhämtades data över dödsfall samt besök i slutenvård och sjukhusbaserad öppenvård. Dessutom inhämtades data om emigration från Statistiska centralbyrån, samt mönstringsdata från Rekryteringsmyndighetens och Krigsarkivets register. Myndigheterna länkade samman registren med hjälp av varje individs personnummer och data avidentifierades före leverans till forskargruppen.[32,33]

2.1.1 Militära utlandsveteraner från Försvarsmaktens register

Alla genomförda militära utlandstjänstgöringar som varit sanktionerade av den svenska staten har registrerats i Försvarsmaktens register, förutom de som involverat hemlig personal. Databaserna innehåller bland annat information om grad, hemförband, tjänstetyp, insatsledning, utresedatum, hemresedatum och insatsområde.

2.1.2 Värnpliktsregistret

Fram till år 2010 hade Sverige ett värnpliktsförsvar, vilket innebar att alla män blev kallade till mönstring (från 1990 fick kvinnor möjligheten att anmäla sig frivilligt). Den allmänna värnplikten var reglerad i lag och undantag gjordes primärt för individer med handikapp eller kroniska sjukdomar liksom för utländska medborgare.[34] Mönstring skedde vanligtvis under det sista året på gymnasiet. Till och med 2006 genomförde omkring 40 000-60 000 individer mönstring årligen, men från 2007 minskade antalet mönstrande drastiskt.[35] Den obligatoriska värnplikten lades vilande 2010 men återinfördes 2018 och är nu obligatorisk även för kvinnor, även om antalet mönstrande per födelsekohort är betydligt lägre än tidigare.[36]

Vid mönstring genomförs ett antal tester vars resultat har sparats hos Rekryteringsmyndigheten (tidigare Pliktverket) och Krigsarkivet. Förutom flera uppmätta fysiska variabler såsom längd, vikt och blodtryck innehåller dessa register även data från exempelvis intelligenstest, muskelstyrketest, självrapporterad tidigare psykisk ohälsa och resultat från psykologutvärdering.

2.1.3 Dödsorsaksregistret

Dödsorsaksregistret administrerades fram till 1996 av Statistiska centralbyrån men sedan 1997 har Socialstyrelsen ansvaret. Registret innehåller data från 1961 och uppdateras årligen med avlidna personer som under tiden för dödsfallet var folkbokförda i Sverige oavsett var dödsfallet ägde rum.[37]

Dödsorsaken som förs in i registret fastställs av läkaren som utfärdat dödsattesten och kodas enligt International Classification of Diseases (ICD), vilket är ett klassifikationssystem av

sjukdomar som Världshälsoorganisationen (WHO) tillhandahåller. Fram till 1987 användes den åttonde revisionen av klassificeringssystemet (ICD-8), därefter den nionde revisionen (ICD-9) under perioden 1987-1996. Sedan 1997 används den tionde revisionen (ICD-10). Kvaliteten på dödsorsakerna är avhängig ansvarig läkares noggrannhet att fylla i ICD-koder, vilka sedan skickas till Socialstyrelsen.

2.1.4 Patientregistret

Patientregistret för slutenvård startades 1964 av Socialstyrelsen och inkluderade då fyra landsting med fullständig täckning och ytterligare två med partiell täckning.[38] Registret blev rikstäckande 1987 och 2001 startades även registrering av besök i huvudsakligen sjukhusbaserad öppenvård (ej primärvård). Registret innehåller bland annat personnummer, besöksdatum, utskrivningsdatum (för slutenvård), huvuddiagnos, bidiagnoser och operationskoder. Diagnoser kodas likt dödsorsaker enligt ICD-klassificeringssystemet.

2.1.5 Registret över totalbefolkningen

Data rörande emigration och födelseland inhämtades från Registret över totalbefolkningen som sedan 1968 finns hos Statistiska centralbyrån. Registrets användningsområde är framför allt framställning av statistik om befolkningens storlek med uppgifter om till exempel emigration, immigration, födelsetal, födelseland, dödstal, giftermål och skilsmässor.[39]

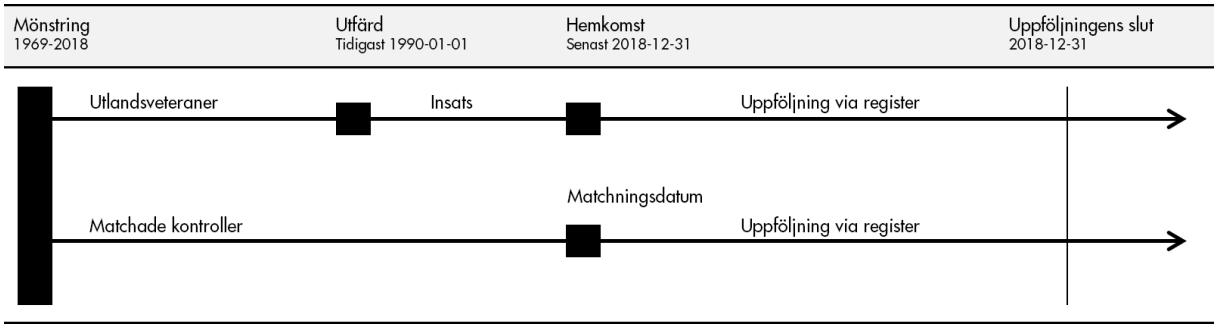
2.2 Identifiering av studiepopulationen

Samtliga svenska militära utlandsveteraner i Försvarsmaktens register med utfärdsdatum tidigast 1990-01-01 och hemkomstdatum senast 2018-12-31 identifierades. Individer som haft en ALS-diagnos eller en närliggande diagnos före indexdatum exkluderades från analyserna (ICD-8: 348; ICD-9: 335; ICD-10: G12).

En jämförelsegrupp bestående av 10 kontroller per utlandsveteran selekterades därefter från Rekryteringsmyndighetens och Krigsarkivets register över mönstrande. Kontrollerna matchades till utlandsveteranerna avseende ålder, kön, muskelstyrka, kroppsmasseindex (BMI), mönstringsort, mönstringsår och födelseland.

Om en utlandsveteran inte hade mönstringsdata skedde matchning på födelseår, kön och födelseland istället för att inte förlora någon observation. Detta förfarande användes för cirka 10% av utlandsveteranerna.

Det övergripande upplägget med definition av grupper och uppföljning för undersökningen av veteraner och kontrollgruppen beskrivs i Figur 2.



Figur 2 Tidslinje över grupper och registeruppföljning.

2.3 Utfall

ALS definierades i denna studie som antingen ALS-diagnos eller död i ALS. Utfallet identifierades via Patientregistret (diagnos i sjukhusbaserad öppen- och slutenvård) samt Dödsorsaksregistret (huvudsaklig dödsorsak eller bidragande dödsorsak) med diagnoskoderna G12.2 (ICD-10) samt 335c (ICD-9; Tabell 1).

Utfallet allmän dödlighet undersöktes i en separat analys som sekundärt utfall. Dödsdatum samt underliggande dödsorsaker inhämtades från Dödsorsaksregistret hos Socialstyrelsen. Analyser avseende allmän dödlighet omfattade samtliga dödsfall, inklusive död i ALS.

Tabell 1 Definitionen för primärutfallet ALS, sekundärutfallet allmän dödlighet, registerkällor och diagnoskoder.

Register och definition	ICD-10 (1997-)	ICD-9 (1987-1996)
DÖD I ALS Dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen Huvudsaklig eller bidragande dödsorsak ALS	G12.2	335c
ALS-DIAGNOS Patientregistret, Socialstyrelsen ALS-diagnos i sjukhusbaserad öppen- eller slutenvård	G12.2	335c
DÖDLIGHET (ALLA ORSAKER) Dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen Registrerat dödsdatum	Ej applicerbart	Ej applicerbart

2.4 Statistisk metod

De statistiska analyserna utfördes i Stata (version 14) och SAS (version 9.4). Hypotestester var tvåsidiga och P-värden <0.05 betecknades som statistiskt säkerställda. Beskrivning av grupperna gjordes med medel- och medianvärden för kontinuerliga variabler, samt procentuella fördelningar för kategoriska variabler.

Analys av utfallen efter hemkomst gjordes genom överlevnadsanalys. I denna typ av analys följs individer från en viss tidpunkt avseende ett specifikt utfall, varefter man jämför andelen utfall samt tidslängden till att utfallet inträffar för första gången mellan de grupper som studeras. I denna studie startade uppföljningstiden vid hemkomst från internationell insats för utlandsveteraner (eller matchningsdatum för kontrollgruppen). Uppföljningstiden avslutades

2018-12-31, såvida inte utfallet, utvandring eller död av annan orsak avbröt uppföljningen tidigare.

De absoluta riskerna bland utlandsveteranerna och jämförelsegrupperna beskrevs med Kaplan-Meier-kurvor, som visar kumulativ andel fall över tid för ett visst utfall, samt incidens per 100 000 person-år. För skattning av relativa risker användes Cox-regression varvid hänsyn togs till matchningsvariablerna samt till resultat på intelligenstestet från mönstringen.

Känslighetsanalyser genomfördes där alternativa matchningsförfaranden användes för att undersöka hur robust resultatet var.

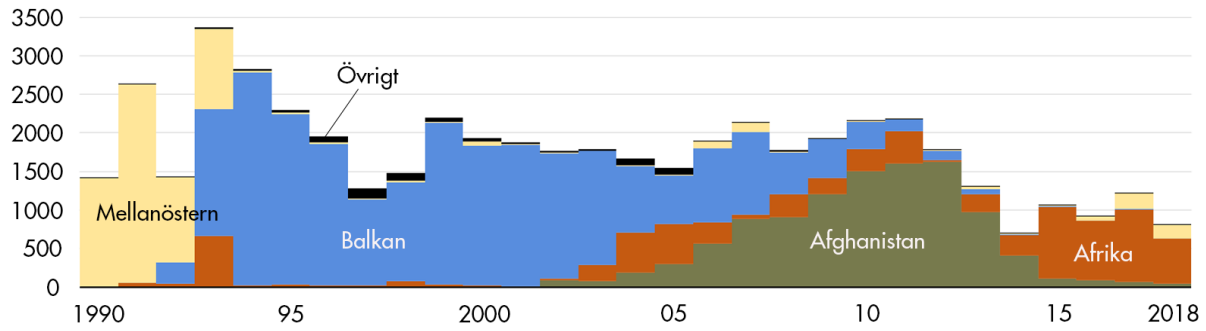
3 RESULTAT FÖR SAMTLIGA UTLANDSVETERANER

3.1 Svenska militära utlandsveteraner 1990-2018

I Figur 3 visas antalet svenska militära utlandstjänstgöringar mellan 1990 och 2018, där ”tjänstgöring” motsvarar en bemannad tjänst vid en specifik insats och inte nödvändigtvis en unik individ (en individ kan ha genomfört flera tjänstgöringar under perioden).

I början av 1990-talet dominerade Mellanöstern, främst Libanon, som insatsområde, varefter insatser på Balkan kom att utgöra det huvudsakliga insatsområdet i närmare ett decennium. Från och med årsskiftet 2001/2002 bidrog Sverige med trupp till ISAF-insatsen i Afghanistan, där den svenska närvaron ökade årligen fram till 2012, då insatser i Afghanistan utgjorde 90% av de svenska militära utlandstjänstgöringarna. Sedan 2014, då ISAF-insatsen formellt upphörde, har svenska militärer genomfört omkring 1000 militära utlandstjänstgöringar årligen, med Afrika som huvudsakligt insatsområde.

Antal svenska militära utlandstjänstgöringar 1990 - 2018



Figur 3 Antal svenska militära utlandstjänstgöringar från 1990 till och med 2018 efter utfärdsår enligt information i Försvarsmaktens databaser.

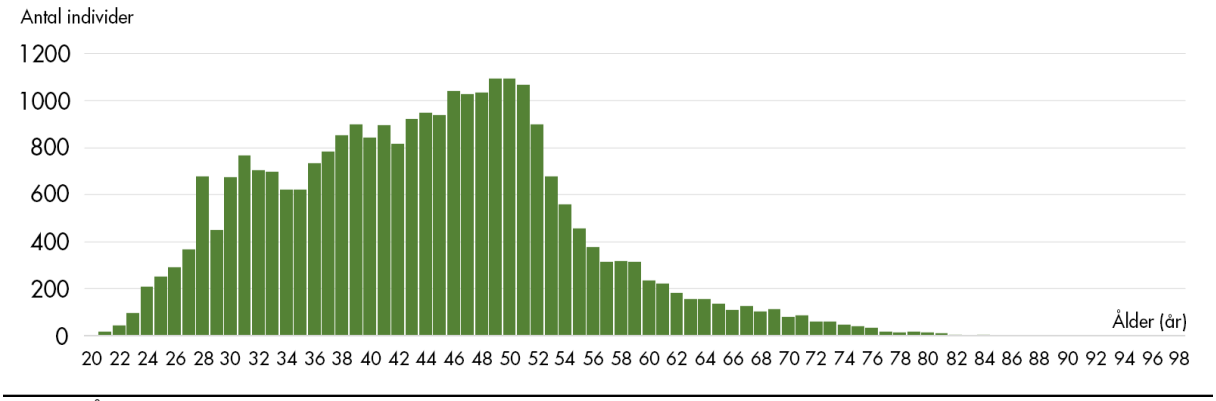
Under hela perioden mellan 1990 och 2018 genomfördes militär utlandstjänstgöring av totalt 27 845 individer. Av dessa exkluderades totalt 14 stycken på grund av saknat datum för hemrotation (n=1), återanvänt eller felaktigt personnummer (n=8), dödsfall under mission (n=4) samt motorneuronsjukdomsdiagnos före utfärd eller hemrotation (n=1).

Till analys kvarstod 27 831 utlandsveteraner, varav 2552 (9.2%) var kvinnor (Tabell 2). Drygt 40% av studiepopulationen var under 25 år vid sin första insats, och närmare 30% var mellan 25 och 29 år. Medel- och medianålder vid första hemkomstdatum var 29 respektive 26 år. Drygt 60% av utlandsveteranerna genomförde bara en insats under perioden, medan 23% genomförde två insatser samt 17% genomförde tre eller fler insatser. Insatserna var i genomsnitt 174 dagar långa (5.8 månader; median 185 dagar).

I Figur 4 visas åldersfördelningen vid slutet av den registerbaserade uppföljningen då genomsnittsåldern var 44 år.

Tabell 2 Svenska militära utlandsveteraner under perioden 1990-2018 med tillhörande insatser.

Utlandsveteraner 1990-2018	
Antal individer, n (%)	27 831 (100%)
Kön	
Män, n (%)	25 279 (90.8%)
Kvinnor, n (%)	2552 (9.2%)
Ålder vid hemkomst från första insats, år	
Medel (standardavvikelse)	28.6 (8.2)
Median (percentil 25-75)	26 (23-31)
Fördelning över kategorier, n (%)	
18-<25 år	11 449 (41.1%)
25-<30 år	8004 (28.8%)
30-<40 år	5039 (18.1%)
40-<50 år	2405 (8.6%)
≥50 år	934 (3.4%)
Födelseland	
Norden, n (%)	27 190 (97.7%)
Utanför Norden, n (%)	641 (2.3%)
Militära insatser	
Antal insatser, n (%)	47 834 (100%)
Antal individer med 1 insats, n (%)	16 705 (60.1%)
Antal individer med 2 insatser, n (%)	6324 (22.7%)
Antal individer med 3 eller fler insatser, n (%)	4779 (17.2%)
Insatslängd i dagar, medel (standardavvikelse)	174 (70)
Insatslängd i dagar, median (percentil 25-75)	185 (155-204)



Figur 4 Åldersfördelning vid slutet av studiens uppföljning bland utlandsveteraner som tjänstgjort militärt utomlands under perioden 1990-2018.

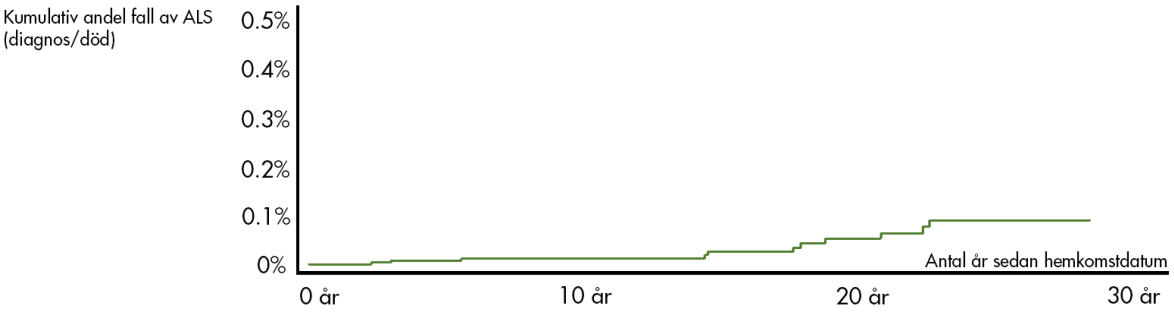
3.2 ALS bland svenska militära utlandsveteraner

I Figur 5 visas resultat för ALS (diagnos/död) efter hemkomst för utlandsveteranerna som tjänstgjort militärt utomlands någon gång mellan 1990 och 2018.

Medianuppföljningen var 16.0 år (percentil 25-75 9.1-23.2). Under hela uppföljningsperioden registrerades 11 fall av ALS bland dessa utlandsveteraner, vilket motsvarar en incidens på 2.5 fall per 100 000 person-år.

Missioner i Libanon i början av 1990-talet utgjorde 15% (4105/27 831) av alla militära utlandstjänstgöringar under studieperioden, men stod för 55% (6/11) av ALS-fallen. Vid slutet av uppföljningen var medianåldern för Libanon-veteraner 51 år, att jämföra med medianåldern för hela kohorten av utlandsveteraner på 44 år, 34 år för Afghanistan-veteraner och 47 år för Bosnien-veteraner. Av samtliga 11 individer som drabbades av ALS hade fyra varit på mer än en registrerad[a] mission under studieperioden.

ALS (samtliga utlandsveteraner)



Antal fall	
Utlandsveteraner	11
Incidens /100 000 person-år (95% konfidensintervall)	
Utlandsveteraner	2.50 (0.00-8.37)

Figur 5 ALS (diagnos/död) efter hemkomst bland utlandsveteraner som tjänstgjort militärt utomlands någon gång mellan 1990 och 2018. Grafen visar kumulativ andel fall efter hemkomstdatum. Tabellen ger totalt antal fall samt incidens per 100 000 person-år för hela uppföljningsperioden.

[a] Missioner som klassificerats som hemliga ingår inte i registeruttaget. Det innebär att individer som först varit på en icke-hemlig mission och sedan på en eller flera hemliga missioner enbart har en registrerad mission.

4 RESULTAT FÖR UTLANDSVETERANER OCH KONTROLLER

4.1 Utlandsveteraner och matchade kontroller

Efter matchning återstod 27 461 utlandsveteraner till vilka 270 534 kontroller matchats (Tabell 3). De matchade utlandsveteranerna och kontrollerna utgjordes till största delen av unga individer, och främst av män (92%). Drygt 40% av utlandsveteranerna var under 25 år vid hemkomst från första insats under perioden, och ytterligare knappt 30% var mellan 25 och 29 år. Medel- och medianålder vid första hemkomstdatum för utlandsveteraner och kontroller var drygt 28 respektive 26 år.

Skillnader avseende uppmätt muskelstyrka, kroppsmasseindex (BMI) vid mönstring samt mönstringsregion minskade mellan utlandsveteranerna och kontrollerna efter matchning. De bättre resultaten på intelligenstest vid mönstring för utlandsveteraner jämfört med kontroller kvarstod, eftersom denna variabel inte ingick i matchningen.

Tabell 3 Beskrivning av de matchade militära utlandsveteranerna med tillhörande matchad kontrollgrupp.

	Matchade utlandsveteraner	Matchade kontroller
Antal individer	27 461 (100%)*	270 534 (100%)
Kön		
Män, n (%)	25 188 (91.7%)	250 118 (92.5%)
Kvinnor, n (%)	2273 (8.3%)	20 416 (7.5%)
Ålder vid hemkomst från första insats, år		
Medel (standardavvikelse)	28.4 (8.0)	28.4 (8.0)
Median (percentil 25-75)	26 (23-31)	26 (23-31)
Fördelning över kategorier, n (%)		
18-<25 år	11 410 (41.5%)	113 049 (41.8%)
25-<30 år	7938 (28.9%)	78 036 (28.8%)
30-<40 år	4977 (18.1%)	48 764 (18.0%)
40-<50 år	2276 (8.3%)	22 247 (8.2%)
≥50 år	860 (3.1%)	8438 (3.1%)
Födelseland		
Norden, n (%)	26 873 (97.9%)	265 494 (98.1%)
Utanför Norden, n (%)	588 (2.1%)	5040 (1.9%)
Mönstringsdata		
BMI, medel (standardavvikelse)	22.4 (2.8)	22.3 (2.8)
Resultat intelligenstest [1-9], medel (standardavvikelse)	5.8 (1.6)	5.3 (1.8)
Muskelstyrka [1-9], medel (standardavvikelse)	6.1 (2.0)	5.9 (2.0)
Militära insatser		
Antal insatser, n (%)	47 463 (100%)	-
Antal individer med 1 insats, n (%)	16 539 (60.0%)	-
Antal individer med 2 insatser, n (%)	6283 (22.8%)	-
Antal individer med 3 eller fler insatser, n (%)	4747 (17.2%)	-
Insatslängd i dagar, medel (standardavvikelse)	173.7 (69.4)	-
Insatslängd i dagar, median (percentil 25-75)	185 (155-204)	-

*11.7% av utlandsveteranerna saknade mönstringsdata. Dessa matchades enbart på födelseår, kön och födelseland.

4.2 ALS bland utlandsveteraner jämfört med matchade kontroller

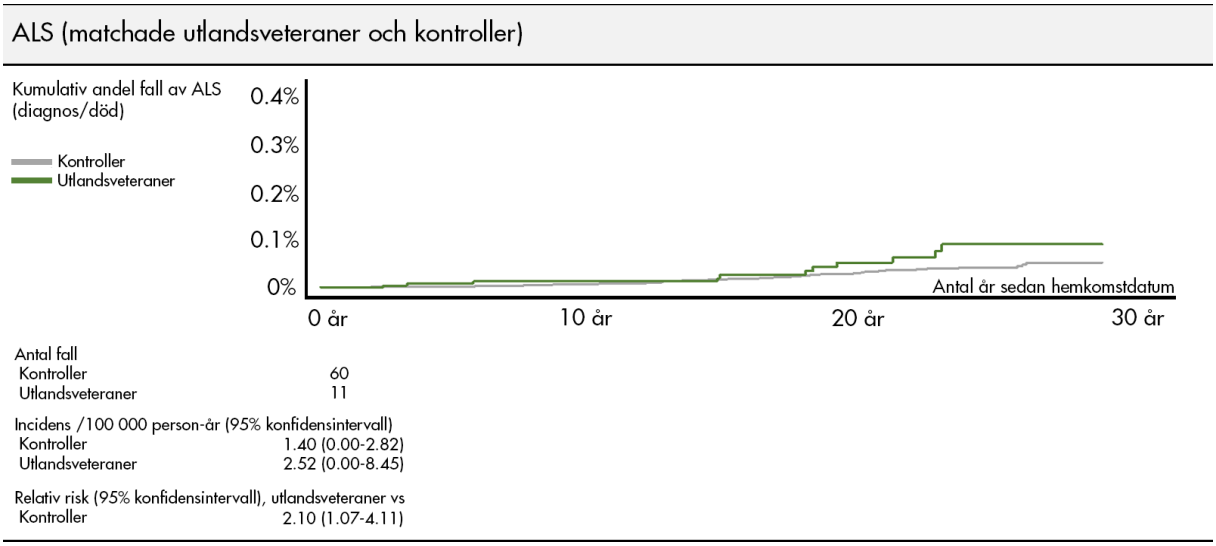
Resultat upp till 28 år efter hemkomstdatum för utlandsveteraner och matchade kontroller visas i Tabell 4 och Figur 6 för ALS (diagnos/död) och i Figur 8 för allmän dödlighet.

Under uppföljningsperioden kunde 11 fall av ALS bland matchade utlandsveteraner samt 60 fall bland matchade kontroller identifieras, vilket motsvarade en incidens på 2.5 respektive 1.4 fall per 100 000 person-år. Den relativa risken för ALS efter hemkomst var 2.10 (95% konfidensintervall 1.07-4.11), det vill säga en statistiskt säkerställd drygt fördubblad risk bland utlandsveteraner jämfört med matchade kontroller (Figur 6).

Medelåldern vid diagnos var cirka 50 år bland både utlandsveteraner och kontroller (Tabell 4), vilket ska relateras till att medelåldern bland samtliga utlandsveteraner och kontroller vid den registerbaserade uppföljningens slut var 44 år (Figur 4). Medelåldern vid död var 56 år bland utlandsveteranerna och 53 år bland kontrollerna.

Tabell 4 Beskrivning av individer med ALS bland de matchade militära utlandsveteranerna och matchad kontrollgrupp.

	Matchade utlandsveteraner	Matchade kontroller
Antal med ALS under uppföljningen	11	60
Kön, n (% män)	10 (90.9%)	56 (93.3%)
Ålder vid diagnos, år		
Medel (standardavvikelse)	49.9 (10.6)	50.8 (8.9)
Median (percentil 25-75)	49 (40-62)	48 (45-59)
Minimum-maximum	35-66	34-65
Ålder vid död, år		
Medel (standardavvikelse)	55.7 (12.0)	53.3 (9.5)
Median (percentil 25-75)	56 (44-69)	50 (46-61)
Minimum-maximum	40-69	36-69



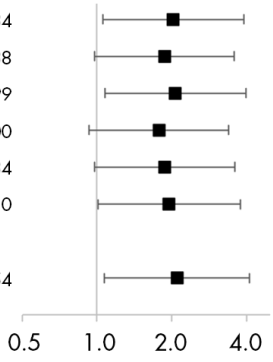
Figur 6 ALS (diagnos/död) efter hemkomst bland utlandsveteraner som tjänstgjort militärt utomlands någon gång mellan 1990 och 2018. Grafen visar kumulativ andel fall efter hemkomstdatum. Tabellen ger totalt antal fall samt incidens per 100 000 person-år för hela uppföljningsperioden.

4.2.1 Känslighetsanalys

För att undersöka hur känsligt resultatet var för val av matchningsvariabler genomfördes sex ytterligare matchningar, där successivt fler matchningsvariabler inkluderades (Figur 7).

För den enklaste matchningen som enbart inkluderade födelseår, kön och mönstringsår var den relativa risken 2.03 (95% konfidensintervall 1.06-3.91). När fler matchningsfaktorer lades till varierade estimatet mellan 1.78 och 2.07. Den högre risken var statistiskt säkerställd för en del men inte alla matchningar med definitionen P<0.05 för statistisk signifikans.

Matchning	Antal fall ALS / antal individer Utlandsveteraner	Matchade kontroller	Relativ risk (95% konfidensintervall)	P-värde
Födelseår, kön, mönstringsår	11/27 643	53/275 634	2.03 (1.06-3.91)	0.03
Plus födelseland	11/27 640	56/275 438	1.87 (0.98-3.58)	0.06
Plus mönstringskontor	11/27 589	50/274 099	2.07 (1.08-3.98)	0.03
Plus BMI	11/27 543	61/272 500	1.78 (0.93-3.39)	0.08
Plus test muskelstyrka	11/27 461	60/270 534	1.88 (0.98-3.59)	0.06
Plus test begåvning	11/27 071	52/260 210	1.95 (1.01-3.78)	0.048
HUVUDANALYS	11/27 461	60/270 354	2.10 (1.07-4.11)	0.03



Figur 7 Relativ risk att utveckla ALS bland militära utlandsveteraner jämfört med matchade kontroller beroende på alternativa matchningar.

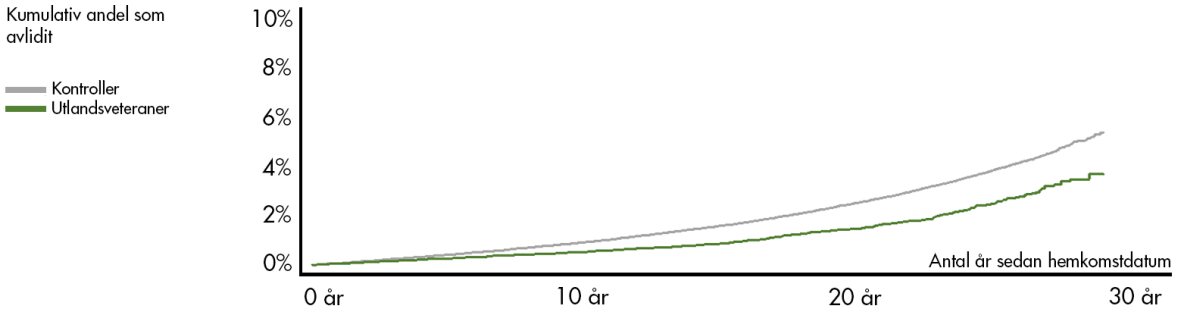
4.2.2 Allmän dödlighet

Under uppföljningsperioden avled totalt 370 utlandsveteraner efter hemkomstdatum och 5818 matchade kontroller, vilket motsvarade en incidens på 85 respektive 136 dödsfall per 100 000 person-år (Figur 8).

Den relativa risken för död oavsett orsak efter hemkomstdatum var 0.62 (95% konfidensintervall 0.55-0.69), det vill säga en statistiskt säkerställd nästan halverad dödsrisk för utlandsveteraner jämfört med kontroller.

Efter att hänsyn tagits till den lägre allmänna dödligheten bland utlandsveteranerna, vilket gjordes i en så kallad "competing risk analysis", kvarstod den högre relativa risken för ALS.

DÖDLIGHET (matchade utlandsveteraner och kontroller)



Antal fall	
Kontroller	5818
Utlandsveteraner	370
Incidens /100 000 person-år (95% konfidensintervall)	
Kontroller	136 (122-150)
Utlandsveteraner	85 (51-120)
Relativ risk (95% konfidensintervall), utlandsveteraner vs	
Kontroller	0.62 (0.55-0.69)

Figur 8 Dödlighet (oavsett orsak) efter hemkomstdatum för utlandsveteraner samt matchade kontroller. Grafen visar kumulativ andel avlidna efter hemkomstdatum. Tabellen ger totalt antal dödsfall, incidens per 100 000 person-år samt relativ risk uppskattad med Cox-regression för att avlida efter hemkomstdatum för utlandsveteranerna jämfört med kontrollerna.

5 DISKUSSION

5.1 Sammanfattning

Denna studie undersökte risk för ALS samt allmän dödlighet upp till 28 år (medianuppföljning 16 år) efter hemkomst från internationell insats bland svenska militära utlandsveteraner som tjänstgjort någon gång mellan 1990 och 2018. Analyserna baserades på länkning av Försvarsmaktens register över utlandsveteraner, mönstringsdata från Krigsarkivet och Rekryteringsmyndigheten, samt rikstäckande hälsoregister.

Av närmare 28 000 militära utlandsveteraner utvecklade 11 ALS under uppföljningstiden, vilket motsvarade en fördubblad risk för ALS jämfört med de matchade kontrollerna som inte tjänstgjort militärt utomlands. Denna förhöjda risk kunde säkerställas statistiskt. Samtidigt uppvisade utlandsveteranerna en betydligt lägre risk för dödlighet generellt efter hemkomstdatum jämfört med kontrollerna.

5.2 Mekanismer

En förhöjd risk för ALS bland svenska utlandsveteraner står i kontrast till resultat från tidigare studier där dessa utlandsveteraner genomgående uppvisat lika bra eller bättre hälsa än kontroller som inte tjänstgjort militärt utomlands,[40-42] samt till resultatet avseende allmän dödlighet i denna studie.

I tidigare studier, och för allmän dödlighet i denna studie, har de bättre resultaten för utlandsveteranerna delvis drivits av den urvalsprocess som föregår militär utlandstjänstgöring, där endast individer som uppfyller vissa krav avseende fysisk och psykisk hälsa anses lämpliga uppgiften. Denna selektion gör att utlandsveteranerna som grupp i de flesta avseenden är friskare än kontrollerna före sin militära utlandstjänstgöring. Resultaten snedvrids därför till utlandsveteranernas fördel, vilket i den vetenskapliga litteraturen benämns ”the healthy soldier effect”.[43]

I föreliggande studie av ALS är det däremot inte säkert att denna effekt varit verksam på samma vis. Olika markörer för psykisk hälsa, som ingår i urvalsprocessen till militär utlandstjänstgöring, har inte kunnat kopplas till ALS. Tvärtom kan det vara så att selektionen till militär utlandstjänst sorterar fram individer med högre risk för framtida ALS, givet att fysiska trauma och krävande fysisk aktivitet har identifierats som faktorer associerade med ALS. Det är inte långsökt att anta att urvalsprocessen till militär utlandstjänstgöring skapar en grupp utlandsveteraner som i större utsträckning än kontrollerna ägnat sig åt krävande fysisk aktivitet och åt kontaktsporter som ökar risken för fysiska trauma, exempelvis kampsporter, ishockey och fotboll (nickar[26]).

En ytterligare förklaring till en förhöjd risk för ALS bland utlandsveteraner kan vara att många är eller har varit yrkesmilitärer. Flera av de identifierade faktorerna associerade med ALS, till exempel fysiska trauma, krävande fysisk aktivitet och exponering för bly, gäller såväl för yrkesmilitärer generellt som för tjänstgöring på internationell insats. Tidigare studier

från USA, Skottland och Danmark har dessutom funnit en ökad risk för ALS bland yrkesmilitärer.[14-16]

Med detta sagt kan det dock inte uteslutas att den militära utlandstjänstgöringen, som innebär exponering för flera identifierade faktorer associerade med ALS, kan ha bidragit till den förhöjda risken bland svenska utlandsveteraner i denna studie.

5.3 Styrkor

Den största fördelen med denna studie var dess design med rikstäckande register. Detta innebär för det första att studien omfattar så gott som samtliga utlandsveteraner under den givna undersökningsperioden, vilket förstärker generaliserbarheten av resultaten. Hemlig personal som aldrig varit på utlandstjänst i icke-hemlig befattning kunde förvisso inte inkluderas i gruppen utlandsveteraner av sekretesskäl, men dessa var förhållandevis få till antalet (personlig kommunikation, Anders Claréus).

För det andra är risken för att något fall av ALS bland utlandsveteranerna eller kontrollerna skulle ha missats i denna studie mycket låg tack vare registerupplägget. Detta beror dels på att de register som använts i denna studie för dödsfall och sjukvårdsbesök är i det närmaste kompletta, och dels på att ALS är en så svår sjukdom med kort överlevnad att den fångas upp av sjukvårdssystemet.

5.4 Svagheter

En svaghet i denna studie var det begränsade antalet fall av ALS. Eftersom denna sjukdom är ovanlig var underlaget till statistisk analys av skillnader mellan utlandsveteraner (totalt 11 fall ALS) och matchade kontroller ifråga om ALS mycket begränsat. Resultaten blev därför behäftade med viss osäkerhet, vilket speglas av de breda konfidensintervallen. En relaterad begränsning är att studiekohorten fortfarande var relativt ung vid slutet av uppföljningen, med en medelålder på 44 år. Givet att ALS är starkt kopplat till ökande ålder så kommer det statistiska underlaget och därmed precisionen i riskestimaten att öka när mer tid har förlöpt.

Den låga förekomsten av ALS försvårar också studier av dess riskfaktorer. Vi försökte ta hänsyn till eventuella skillnader mellan utlandsveteraner och matchade kontroller rörande flera faktorer, till exempel genom att matcha på bland annat ålder, kön, muskelstyrka och BMI.[44] Det är möjligt att andra faktorer, kända såväl som okända, har snedvridit resultaten i denna studie. Exempelvis saknade vi information avseende familjehistoria av ALS, samt traumahistorik.[6,18] Det finns ett behov att komplettera föreliggande studie med studier där möjlig påverkan av genetiska faktorer och miljöfaktorer under uppväxten kontrolleras i högre grad, exempelvis genom syskonanalyser.

Detta var en observationell studie och det går därför inte att uttala sig om huruvida något orsakssamband föreligger mellan militär utlandstjänst och ALS. Riskökningen kan drivas av skillnader som fanns redan före utlandstjänsten mellan utlandsveteranerna och kontrollgrup-

pen, exempelvis avseende historik av fysiska skador som uppvisat samband med utveckling av ALS.[18] Forskare har spekulerat kring att just fynden kring fysiska skador tidigare i livet kan vara en förklaring till studier som hittat samband mellan militärtjänst och ALS, samt vissa idrottare och ALS, eftersom dessa grupper har en ökad risk för fysiska skador i unga år.[18] Slutligen kan faktumet att en stor andel av utlandsveteranerna också varit anställda i Försvarsmakten som yrkesmilitärer ha bidragit till den förhöjda risken. För att få klarhet i hur stor denna inverkan varit behöver ALS bland yrkesmilitärer specifikt studeras.

5.5 Slutsats

Baserat på 11 fall av ALS bland närmare 28 000 utlandsveteraner följda i upp till 28 år efter hemkomst fann denna studie en fördubblad förekomst av ALS bland svenska militära utlandsveteraner som tjänstgjort på internationell insats någon gång mellan 1990 och 2018 jämfört med matchade kontroller som inte tjänstgjort militärt utomlands. Detta resultat kunde säkerställas statistiskt. Samtidigt uppvisade utlandsveteranerna en tydligt lägre allmän dödsrisk efter hemkomst jämfört med kontrollerna.

Det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan militär utlandstjänstgöring och ALS, det vill säga om exponeringar under militär utlandstjänstgöring orsakar ALS, eller om överrisken förklaras av exempelvis en livsstil präglad av krävande fysisk aktivitet, högre risk för fysiska skador, annan militär tjänstgöring, genetiska skillnader, eller andra faktorer.

6 REFERENSER

1. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2007; 369(9578): 2031-2041.
2. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:3.
3. Socialstyrelsen. Amyotrofisk lateralskleros. https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/amyotrofisk-lateralskleros/. Accessed 2020-05-20.
4. Brown RH, Jr., Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. The New England journal of medicine. 2017;377(16):1602.
5. Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Age-period-cohort analysis of trends in amyotrophic lateral sclerosis in Denmark, 1970-2009. American journal of epidemiology. 2013;178(8):1265-1271.
6. Fang F, Kamel F, Lichtenstein P, et al. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2009;66(1):94-99.
7. Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J, Project VACSP. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990-1991) veterans using capture-recapture methods. Neuroepidemiology. 2005;24(3):141-150.
8. Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. Neurology. 2003;61(6):750-756.
9. Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. Neurology. 2003;61(6):742-749.
10. Smith TC, Gray GC, Knoke JD. Is systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, or fibromyalgia associated with Persian Gulf War service? An examination of Department of Defense hospitalization data. Am J Epidemiol. 2000;151(11): 1053-1059.
11. Beard JD, Kamel F. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival. Epidemiol Rev. 2015;37:55-70.
12. Kang HK, Bullman TA. Mortality among US veterans of the Persian Gulf War: 7-year follow-up. Am J Epidemiol. 2001;154(5):399-405.
13. Institute of Medicine of the National Academies. Amyotrophic lateral sclerosis in Veterans: Review of the Scientific Literature. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
14. Bergman BP, Mackay DF, Pell JP. Motor neurone disease and military service: evidence from the Scottish Veterans Health Study. Occup Environ Med. 015;72(12): 877-879.

15. Seals RM, Kioumourtzoglou MA, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Military: A Population-based Study in the Danish Registries. Epidemiology. 2016;27(2):188-193.

16. Weisskopf MG, Cudkowicz ME, Johnson N. Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort. Epidemiology. 2015;26(6):831-838.

17. Beard JD, Engel LS, Richardson DB, et al. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology. Environ Int. 2016;91:104-115.

18. Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Physical Trauma and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study Using Danish National Registries. American journal of epidemiology. 2016;183(4):294-301.

19. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. Neurotoxicology. 2012;33(3):457-462.

20. McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. Am J Epidemiol. 1997;145(12):1076-1088.

21. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Clin Epidemiol. 2015;7:181-193.

22. Fang F, Kwee LC, Allen KD, et al. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol. 2010;171(10):1126-1133.

23. Armon C, Nelson LM. Is head trauma a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis? An evidence based review. Amyotroph Lateral Scler. 2012;13(4):351-356.

24. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol. 2007;166(7):810-816.

25. McKee AC, Robinson ME. Military-related traumatic brain injury and neurodegeneration. Alzheimers Dement. 2014;10(3 Suppl):S242-253.

26. Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players. N Engl J Med. 2019;381(19):1801-1808.

27. Beghi E, Logroscino G, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(3):289-292.

28. Pupillo E, Messina P, Giussani G, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. Ann Neurol. 2014;75(5):708-716.

6. REFERENSER

29. Fang F, Hallmarker U, James S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis among cross-country skiers in Sweden. Eur J Epidemiol. 2016;31(3):247-253.

30. Gunnarsson LG, Bodin L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational Exposures: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(11).

31. Taube F, Waleij A, Sköld M, Risling M. Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet. Swedish Defence Research Agency. FOI-R–4856–SE. 2020.

32. Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU, Ekbom A. The Swedish personal identity number: possibilities and pitfalls in healthcare and medical research. European journal of epidemiology. 2009;24(11):659-667.

33. Ludvigsson JF, Haberg SE, Knudsen GP, et al. Ethical aspects of registry-based research in the Nordic countries. Clin Epidemiol. 2015;7:491-508.

34. Allebeck P, Allgulander C. Psychiatric diagnoses as predictors of suicide. A comparison of diagnoses at conscription and in psychiatric care in a cohort of 50,465 young men. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1990;157:339-344.

35. Rekryteringsmyndigheten. https://www.rekryteringsmyndigheten.se/statistik, besökt 2019-03-15.

36. Försvarsdepartementet. Fö2016/01252/MFI. 2017-03-02.

37. Brooke HL, Talback M, Hornblad J, et al. The Swedish cause of death register. Eur J Epidemiol. 2017;32(9):765-773.

38. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. BMC Public Health. 2011;11:450.

39. Ludvigsson JF, Almqvist C, Bonamy AK, et al. Registers of the Swedish total population and their use in medical research. European journal of epidemiology. 2016;31(2):125-136.

40. Pethrus CM. Suicide, violent crime, divorce and mortality in deployed military veterans. The department of medicine, Karolinska Institute. Stockholm, Sweden. 2019.

41. Neovius K, Söderling J, Neovius M. Uppföljning av svenska militära utlandsveteraner efter hemkomst från internationell insats. Årsrapport 2017: Psykisk ohälsa. 2017, Aux Analysis AB (www.auxmilitary.se).

42. Neovius K, Söderling J, Neovius M. Uppföljning av svenska militära utlandsveteraner efter hemkomst från internationell insats. Årsrapport 2018: Fysisk ohälsa. 2018, Aux Analysis AB (www.auxmilitary.se).

43. McLaughlin R, Nielsen L, Waller M. An evaluation of the effect of military service on mortality: quantifying the healthy soldier effect. Ann Epidemiol. 2008;18(12): 928-936.

44. Aberg M, Nyberg J, Robertson J, et al. Risk factors in Swedish young men for amyotrophic lateral sclerosis in adulthood. J Neurol. 2018;265(3):460-470.