

Carsten Heuer, Maria Blettner

Deutsches Krebsforschungszentrum, Institut für Epidemiologie und Biometrie, Heidelberg

## Trendanalyse der Morbus Hodgkin Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland 1955–1989: Ein Vergleich von Log-linearen Modellen mit deskriptiven Standardmethoden

### Zusammenfassung

Spezielle Regressionsmodelle, sogenannte „Age-Period-Cohort“ Modelle, werden heute häufig zur statistischen Analyse von Inzidenz- und Mortalitätsraten herangezogen. In diesem Artikel werden einfache deskriptive Verfahren, wie z.B. die graphische Darstellung von altersspezifischen Raten, mit den Ergebnissen von Regressionsmodellen verglichen, um die Entwicklung der Sterblichkeit an Morbus Hodgkin in der (alten) Bundesrepublik Deutschland zwischen 1955 und 1989 näher zu untersuchen. Sowohl die graphischen Verfahren als auch die Ergebnisse der Regressionsanalyse zeigen deutlich, dass die Mortalität an Morbus Hodgkin's vor zwanzig Jahren stark zurückgegangen ist. Die Regressionsmodelle erlauben eine detaillierte Untersuchung der Einflüsse der Effekte Alter, Periode und Kohorte auf die Mortalität, haben aber den Nachteil, dass die Parameter des vollen Modells nicht eindeutig geschätzt werden können (Identifikationsproblem). Für die Morbus-Hodgkin's Daten zeigt die Anwendung des APC-Modells, dass der Rückgang der Mortalität überschätzt wird, wenn der Kohorteneffekt unberücksichtigt bleibt. Wir sind deshalb der Meinung, dass die Ergebnisse der APC-Modelle zusammen mit den graphischen Darstellungen betrachtet werden sollen, um falsche Interpretationen zu vermeiden.

Die Mortalitätsraten der Bundesrepublik Deutschland werden für nahezu alle Krebslokalisationen jährlich erfasst und im Krebsatlas<sup>1</sup> veröffentlicht. Neben den aktuellen Sterberaten für jede Lokalisation werden altersstandardisierte Raten über einen längeren Zeitraum dargestellt, um den zeitlichen Trend zu beschreiben. Weitere Analysen werden nicht routinemässig durchgeführt. Neben Alterseffekten und sich über die Kalen-

derjahre verändernde Faktoren (Periodeneffekte) liefern aber auch die Charakteristika, die mit der speziellen Geburtskohorte assoziiert sind (Kohorteneffekte), einen wichtigen Beitrag zur Erklärung der Raten. Zur genaueren Untersuchung der Beiträge dieser einzelnen Komponenten eignen sich spezielle Regressionsmodelle, und zwar sogenannte Age-Period-Cohort (APC) Modelle, die gleichzeitig

Alters-, Perioden- und Kohorteneffekte einschliessen. Ein Problem dieser Modelle besteht jedoch darin, dass die Parameter im vollen Modell nicht identifizierbar sind. Diese Problematik wurde in der statistischen und epidemiologischen Literatur vielfach diskutiert<sup>2-5</sup> (Holford, 1983; Kupper et al., 1985; Clayton/Schiffers, 1987).

Trotz der Interpretationsprobleme werden APC-Modelle in letzter Zeit zunehmend zur Trendanalyse herangezogen. Beispielhaft seien hier die Analysen von Levi et al. (1987) für die Schweiz<sup>6</sup>, Roush et al. (1987) für Connecticut (USA)<sup>7</sup>, Sverre/Laake (1991) für Norwegen<sup>8</sup> oder Tango/Kurashina (1987) für Japan<sup>9</sup> genannt. Sie erlauben unter gewissen a-priori-Annahmen eine Zerlegung in die drei Faktoren Alter, Periode und Kohorte, wobei jeder Faktor bezüglich der anderen beiden standardisiert wird.

Ziel dieser Arbeit ist eine ausführliche Beschreibung der statistischen Methoden zur Untersuchung von Mortalitätsraten. Dabei sollen sowohl die klassischen deskriptiven Verfahren als auch Techniken, die auf regressions-analytischen Methoden beruhen, ausführlich beschrieben werden.

Am Beispiel des Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose, ICD-9

Code 201) sollen graphische Darstellungen der altersspezifischen Raten und altersstandardisierte Raten mit den Ergebnissen der APC-Modelle verglichen werden. Morbus Hodgkin ist eine seltene Erkrankung. Die hier vorgestellten Analysen beschränken sich auf 30- bis 84jährige. In dieser Altersgruppe starben im Jahre 1955 in der Bundesrepublik Deutschland (alte Grenzen) 438 Männer und 300 Frauen an dieser Krankheit. Dies entspricht einer (rohen) Sterberate von 3,63 bzw. 1,95 (pro 100000). Die Mortalität stieg von 1955 bis Ende der Sechziger Jahre an und ist danach – vor allem bei den Männern – stark zurückgegangen. Detaillierte Untersuchungen über die Struktur dieser Veränderungen sind notwendig, um Vermutungen über mögliche Ursachen nachzugehen.

**Material und Methoden**

Datenmaterial

Die folgenden Untersuchungen basieren auf den Sterbefällen an Morbus Hodgkin in der Bundesrepublik Deutschland bei Männern und Frauen im Alter von 30 bis 84 Jahren während der Kalenderperiode 1955–1989. Zwar treten auch im Alter von 15 bis 30 vermehrt Morbus Hodgkin Fälle auf, diese wurden jedoch bei der folgenden Analyse nicht berücksichtigt, da Morbus Hodgkin bei jüngeren Personen oft als eine andere Krankheit verstanden wird. Für die Bevölkerungsgrösse der einzelnen Altersgruppen stehen die Daten der amtlichen Statistik zur Verfügung. Sowohl Sterbefälle als auch Bevölkerungszahlen können in einer Kontingenztafel angeordnet werden. Rohe und altersspezifische Mortalitätsraten wurden für Männer und Frauen getrennt für 5-Jahres-Altersklassen und 5-Jahres-Perioden berechnet. Tabelle 1 zeigt die Entwicklung der rohen

Periode	Männer		Frauen	
	CDR *	Fälle	CDR	Fälle
1955–1959	3,65	2250	1,91	1511
1960–1964	3,86	2629	2,12	1842
1965–1969	3,99	2946	2,28	2105
1970–1974	2,95	2327	1,86	1775
1975–1979	2,89	2314	1,89	1825
1980–1984	2,87	2353	2,01	1964
1985–1989	1,94	1651	1,37	1349

\* = Crude Death Rate

**Tabelle 1.** Rohe Mortalitätsraten des Morbus Hodgkin für 30–84jährige.

Sterberaten für den Untersuchungszeitraum und die Gesamtzahl der Sterbefälle für Frauen und Männer getrennt.

Deskriptive Methoden

Die unterschiedlichen Effekte der drei Komponenten Alter, Periode und Kohorte lassen sich durch geeignete graphische Darstellungen demonstrieren. Abbildung 1 zeigt z.B. die Alterseffekte für verschiedene Perioden zwischen 1955 und 1989 für die Altersklassen von 30–84 Jahren für Männer und Frauen. Jede Kurve dieser Abbildung beschreibt den Alterseffekt in einer festen Periode. Entsprechend zeigt Abbildung 2 die Periodeneffekte innerhalb von festen Altersgruppen (45 bis 74 Jahren). Ähnliche Darstellungen sind möglich, um die Alterseffekte für Kohorten oder die Kohorteneffekte für feste Altersgruppen darzustellen.

Die graphische Darstellung der altersspezifischen Mortalitätsraten ist im allgemeinen zu detailliert für eine effektive Präsentation. Altersstandardisierte Raten liefern eine einfache Zusammenfassung der Daten und zeigen die von Alterseinflüssen bereinigten Periodeneffekte. Um altersstandardisierte Raten für die einzelnen Perioden

zu berechnen, wird das Standardisierte Mortalitätsverhältnis (SMR) herangezogen, da es für einen Vergleich mit den Parameterschätzungen aus dem APC-Modell geeignet ist.

Das SMR<sup>10</sup> (Breslow/Day, 1987, S. 51 ff.) für die j-te Periode ist gegeben durch:

$$SMR_j := \frac{\sum_{i=1}^I n_{ij} r_{ij}}{\sum_{i=1}^I n_{ij} R_i}, \quad j=1, \dots, J$$

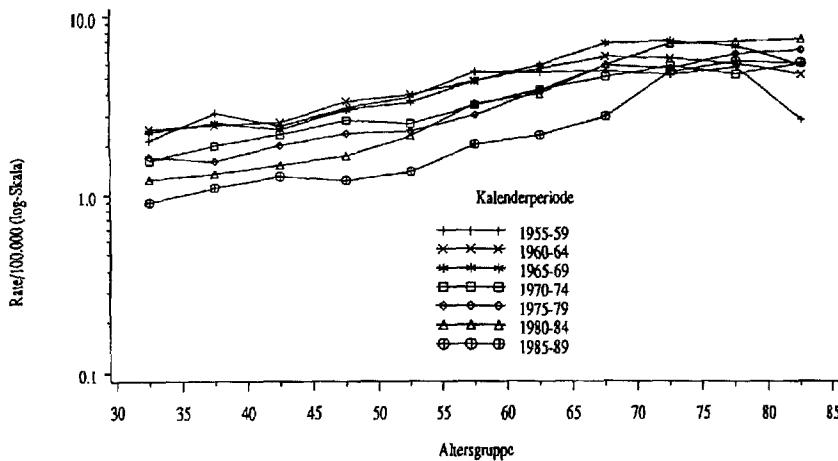
Wobei die Notation:

- $I$  = Anzahl der Altersgruppen
- $J$  = Anzahl der Perioden
- $K = I+J-1$  = Anzahl der Geburtskohorten
- $d_{ij}$  = Anzahl der Gestorbenen in der  $i$ -ten Altersgruppe und der  $j$ -ten Periode
- $n_{ij}$  = Anzahl der Personen unter Risiko in der  $i$ -ten Altersgruppe und der  $j$ -ten Periode
- $r_{ij} = d_{ij}/n_{ij}$  = Mortalitätsrate in der  $i$ -ten Altersgruppe und der  $j$ -ten Periode
- $R_i$  = Mortalitätsrate in der  $i$ -ten Altersgruppe einer Standardbevölkerung

mit  $i=1, \dots, I$  und  $j=1, \dots, J$  verwendet wird.

Als Standardwerte  $R_i$  wurden hier die Raten aus der ersten Periode (1955–1959) verwendet.

Werden auch die Kohorten im Zeitverlauf fortschreitend durch-



**Abbildung 1a.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Männern, 1955–89, BRD. Beobachtete Raten für verschiedene Kalenderperioden.

nummeriert, so entspricht die Zelle  $(i, j)$  aus der Kontingenztabelle der Geburtskohorte  $k = I - i + j$ . Das heisst, wenn das Alter  $i$  und das Todesjahr  $j$  bekannt ist, so lässt sich dem auch eindeutig eine Geburtskohorte  $k$  zuordnen.

Das Age-Period-Cohort Modell

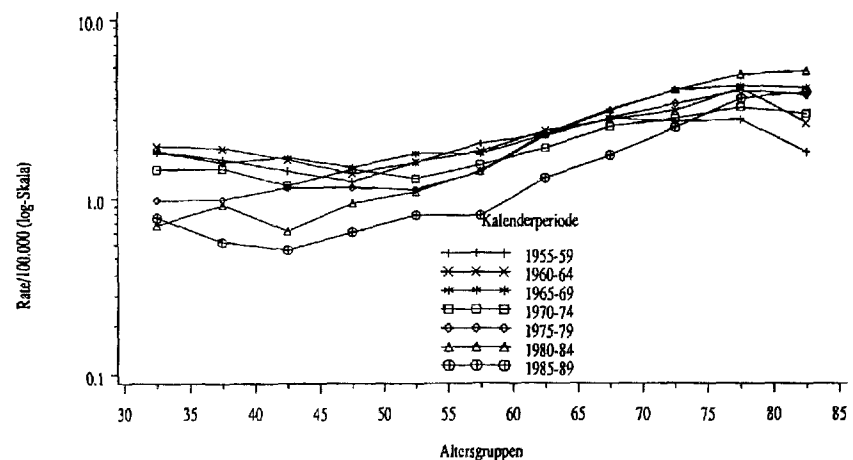
Bei der Berechnung des SMR wird eine Standardisierung nach dem Alter vorgenommen, der Kohorteneinfluss bleibt jedoch unberücksichtigt. Um die drei Faktoren (Alter, Periode und Kohorte) gemeinsam zu untersuchen, kann ein log-lineares Modell für die  $I \times J$ -Kontingenztabelle verwendet werden. Für diese Modelle wird angenommen, dass die Anzahl der Todesfälle in einer Zelle der Kontingenztabelle,  $d_{ij}$ , Poisson-verteilt ist. Die Modellgleichungen lassen sich schreiben als:

$$\log E\left(\frac{d_{ij}}{n_{ij}}\right) = \alpha_i + \pi_j + \gamma_k \quad (1)$$

mit  $i=1, \dots, I, j=1, \dots, J$  und  $k = I - i + j$ . Die Parameter  $\alpha_i, \pi_j$  und  $\gamma_k$  repräsentieren die Effekte des Alters, der Periode und der Kohorte. Es wird davon ausgegangen, dass der logarithmierte Erwartungswert der zugrundeliegenden

Raten sich als Summe von Alters-, Perioden- und Kohorteneffekten darstellen lässt. Die Anpassung des Modells kann mit dem statistischen Programmpaket GLIM<sup>11</sup> (Baker/Nelder, 1978) durchgeführt werden. Aus diesem Modellansatz können relative Risiken geschätzt

$$\begin{aligned} \alpha_i + \pi_j + \gamma_k &= (\alpha_i + c \cdot i) + (\pi_j - c \cdot j) + (\gamma_k + c \cdot (k - I)) \\ &= \alpha_i^* + \pi_j^* + \gamma_k^* \end{aligned}$$

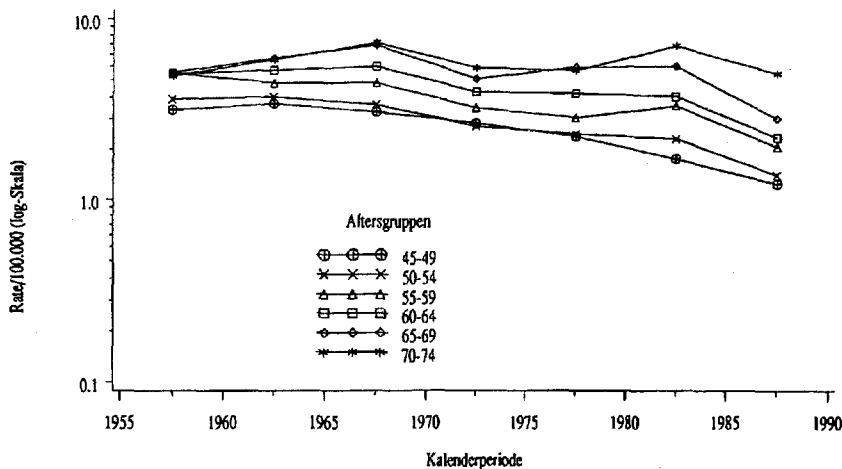


**Abbildung 1b.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Frauen, 1955–89, BRD. Beobachtete Raten für verschiedene Kalenderperioden.

werden; zum Beispiel ist  $\exp(\alpha_2)$  das relative Risiko der zweiten Altersgruppe im Vergleich zur ersten Altersgruppe. Die Referenzgruppe ist bei Alter und Periode die erste Kategorie ( $\alpha_1 = \pi_1 = 0$ ). Für den Faktor Kohorte wurde die siebente Kohorte (1905) als Referenz gewählt ( $\gamma_7 = 0$ ), denn die ganz jungen bzw. ganz alten Kohorten sind nur durch wenige Zellen in der Kontingenztabelle repräsentiert und führen zu unsicheren Schätzungen. Das relative Risiko einer Referenzkategorie ist immer eins.

Das Problem bei der Parameterschätzung liegt darin, dass zwischen den drei Faktoren Alter, Periode und Kohorte eine lineare Beziehung besteht. Dieses führt zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Parameter, da die Parameter nicht eindeutig geschätzt werden können.

Dieses sogenannte „Nichtidentifizierbarkeitsproblem“ lässt sich folgendermassen verdeutlichen. Sei  $c$  eine beliebige reelle Konstante, so gilt

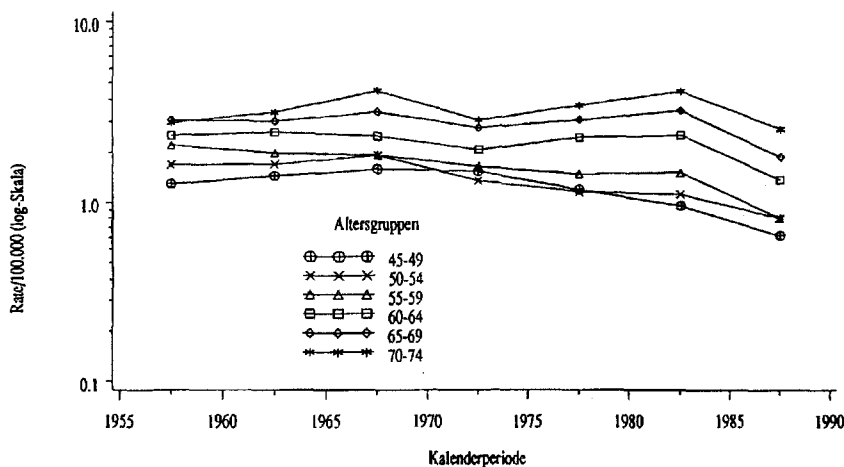


**Abbildung 2a.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Männern, 1955–89, BRD. Beobachtete Raten für verschiedene Altersgruppen.

d.h. die beiden Parametrisierungen  $\alpha_i, \pi_j, \gamma_k$  und  $\alpha_i^*, \pi_j^*, \gamma_k^*$  liefern den gleichen linearen Prediktor und damit eine identische Modellanpassung. Die Gleichung zeigt, dass sich nur nichtlineare Effekte eindeutig bestimmen lassen. Für die linearen Effekte sind zusätzliche Nebenbedingungen zu formulieren.

Um die Interpretation der Parameter eines APC-Modells zu erleichtern, soll hier ein Ansatz verwendet werden, der von Clayton und Schifflers (1987)<sup>4,5</sup> vorgeschlagen wurde. Dieser Ansatz lässt folgen-

dermassen motivieren: Der Faktor Alter wird auf jeden Fall ins Modell genommen, da er für alle Krebslokalisationen den Hauptbeitrag zur Erklärung der Variation der Raten liefert. Zusätzlich wird nur ein weiterer Faktor im Modell betrachtet, entweder die Periodeneffekte oder die Kohorteneffekte. Es wird also ein Age-Period (AP)- oder ein Age-Cohort (AC)-Modell beschrieben. Damit sind die geschätzten Perioden- und Kohorteneffekte in den Modellen mit zwei Faktoren jeweils bezüglich der Alterseffekte adjustiert.



**Abbildung 2b.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Frauen, 1955–89, BRD. Beobachtete Raten für verschiedene Altersgruppen.

Die geschätzten relativen Risiken aus diesen Modellen ähneln daher meistens den altersstandardisierten Raten.

Das SMR und die Schätzungen der Periodeneffekte aus dem AP-Modell korrigieren zwar bezüglich der Alterseffekte, ignorieren jedoch mögliche Kohorteneffekte. Wenn aber alle drei Faktoren einen Beitrag zur Erklärung der zeitlichen Variation der Raten liefern, so sollten sie auch gemeinsam im Modell geschätzt werden. Da sich die linearen Effekte zwischen Periode und Kohorte ohne zusätzliche Informationen nicht trennen lassen, wird eine sogenannte Drift-Komponente  $\delta$  eingeführt. Sie repräsentiert den gemeinsamen linearen Trend der Perioden- und Kohorteneinflüsse. Dieser Drift lässt sich weder den Perioden- noch den Kohorteneffekten zurechnen. Er kann als eine Art Gesamtmessung des relativen Risikos über die Zeit gesehen werden.

Die Beziehung zwischen dem logarithmierten relativen Risiko und der Zeit ist aber nicht ausschliesslich linear, sondern es müssen noch „non-drift“ Parameter eingeführt werden. Diese Parameter werden dann mit Hilfe spezieller Perioden oder Kohorten bzw. äquivalenten Kurvenmassen als Abweichungen vom linearen Trend interpretiert. Das hier verwendete Modell zur Erklärung der Mortalitätsraten besteht aus Altersparametern, einem Drift-Parameter und Non-drift-Parametern bezüglich der Perioden und Kohorten. Genauer wird Modell<sup>1</sup> in der folgenden Weise umformuliert: Mit  $j_0$  als Referenzperiode ergibt sich das Modell

$$\log(r_{ij}) = \alpha'_i + (j - j_0) \delta + \pi'_j + \gamma'_k. \quad (2)$$

Dabei repräsentiert  $\alpha'_i$  den Alterseffekt,  $\delta$  den Drift-Parameter, hier bzgl. der Perioden definiert, und  $\pi'_j$  und  $\gamma'_k$  die Nondrift-Periodenbeziehungsweise die Nondrift-Kohorteneffekte darstellen. Das

Modell ist so spezifiziert, dass der Drift auf die Perioden bezogen wurde, wobei der Alterseffekt durch den Drift-Parameter beeinflusst wird. Clayton und Schiffers<sup>4,5</sup> bezeichnen diesen Effekt als „cross-sectional age effect“.

Es stellt sich nun noch die Frage, wie diese Parameter zu interpretieren sind. Der Drift ist als Durchschnitt der ersten sukzessiven Differenzen,  $(\pi_2 - \pi_1)$ ,  $(\pi_3 - \pi_2)$ , ..., definiert. Dies führt zu einer Wahl von  $\delta$ , so dass  $\pi'_j = \pi_j$ , d.h. die Kurve der Nondrift-Periodeneffekte wird gezwungen wieder zu ihrem Ausgangspunkt zurückzukehren. Ist die erste Periode die Referenzperiode (d.h.  $\pi'_1 = 0$ ), so führt dies automatisch zu Wahl von  $\pi'_j = 0$ . Dies ist rechentechnisch einfach durchführbar, die Interpretation der Parameter ist jedoch schwierig.

## Ergebnisse

Zwischen 1955 und 1959 starben 1511 Frauen und 2250 Männer im Alter von 30 bis 84 Jahren an Morbus Hodgkin. In dem Gesamtzeitraum von 1955 bis 1989 stieg die rohe Mortalitätsrate für Männer in den ersten drei Perioden leicht an, fiel dann auf einen Wert unter 3 pro 100000 und blieb für die nächsten drei Perioden konstant. Von der vorletzten zur letzten Periode (1980–1984 bis 1985–1989) ist nochmal ein starker Abfall zu beobachten. Bei Frauen lassen sich ähnliche Effekte beobachten, allerdings bei einer insgesamt niedrigeren Mortalität als bei Männern.

In Abbildung 1 werden für die sieben 5-Jahres-Kalenderperioden die altersspezifischen Raten dargestellt. Erwartungsgemäss zeigt sich ein klarer Anstieg der Mortalität mit zunehmendem Alter innerhalb jeder Kalenderperiode. Auffallend zeigt sich auch hier der Unterschied in der Mortalität zwischen den ersten drei Perioden (1955–1969), den anschliessenden drei

Modell	Freiheitsgrade	Männer Deviance*	Frauen Deviance
1: Alter	66	1177,9	1291,1
2: Alter + Drift	65	607,9	1096,2
3: Alter + Drift + Periode (AP)	60	414,2	935,3
4: Alter + Drift + Kohorte (AC)	50	235,2	219,3
5: Alter + Drift + Periode + Kohorte (APC)	45	109,7	105,0

\* = Devianzen aus den Standard-Poisson-Regressionsmodellen. Um zu überprüfen, ob die Deviance durch Hinzufügen der Faktoren Periode oder Kohorte signifikant reduziert wurde, ist jeweils ein F-Test zur Berücksichtigung der Extra-Poisson Variation durchgeführt worden<sup>12</sup> (vgl. Breslow, 1984). Zu einem 99%-Signifikanzniveau zeigen alle Faktoren eine signifikante Reduktion der Deviance.

**Tabelle 2.** Ergebnisse aus den Anpassungen der log-linearen Modelle.

Perioden (1970–1984) und der letzten Periode (1985–1989) innerhalb der jungen und mittleren Altersklassen. Dieser Periodeneffekt ist auch in Abbildung 2 durch den Rückgang der Raten zu finden. In Abbildung 2 werden Mortalitätsraten für verschiedene Altersgruppen in Abhängigkeit der Zeit dargestellt. Bis zur Periode 3 (1965–1969) ist in allen Altersgruppen ein leichter Anstieg zu beobachten. Von Periode 3 auf Periode 4 zeigt sich ein deutlicher Abfall in der Mortalität in allen Altersklassen. Anschliessend steigt die Mortalität wieder leicht an für die älteren Personen und bleibt beinahe konstant für die jüngeren Altersgruppen bis zur sechsten Periode (1980–1984). Von Periode 6 (1980–1984) auf Periode 7 (1985–1989) lässt sich wiederum ein starker Mortalitätsrückgang beobachten, der für alle Altersgruppen einheitlich ist. Aufgrund der Übersichtlichkeit wurden in Abbildung 2 nur die Altersklassen 45–74 dargestellt. Es soll deshalb noch darauf hingewiesen werden, dass der Abfall in den älteren Altersgruppen jeweils schwächer ausfällt.

Um die Bedeutung der drei Faktoren Alter, Periode und Kohorte weiter zu untersuchen, wurden log-lineare Modelle herangezogen. Dabei wurden die Faktoren Alter,

Drift, Periode und Kohorte nacheinander ins Modell aufgenommen. Die Ergebnisse aus den Modellanpassungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Das einfachste Modell ist jenes, in dem nur Alter als Faktor berücksichtigt wird. Der Drift-Parameter reduziert die Deviance signifikant (Modell 2). Das Hinzufügen der Nondrift-Perioden- und Nondrift-Kohorteneffekte erhöht die Anzahl der Parameter im Modell um 5 bzw. 15. In beiden Fällen wird auch hier die Deviance signifikant reduziert. Das volle Modell, das alle drei Faktoren beinhaltet, wird als adäquat angesehen. Zur Beurteilung der Modellanpassung wurde in Tabelle 2 ein F-Test unter Berücksichtigung der Extra-Poisson Variation verwendet, um zu testen, ob die Differenz der Devianzen, d.h. der jeweils zuletzt hinzugenommene Faktor, signifikant ist<sup>12,13</sup> (vgl. Bishop et al., 1975; S. 124ff. und Breslow, 1984). Die schrittweise hinzugefügten Faktoren führten alle zu einer signifikanten Reduktion der Deviance zum 99%-Niveau.

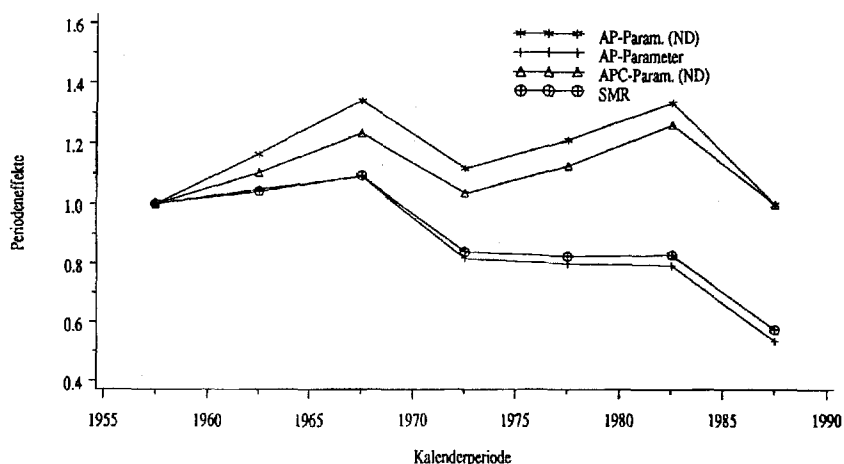
Die Anpassung des vollen Modells wurde mit den standardisierten Residuen überprüft. Es zeigte sich, dass das Modell die Daten gut repräsentiert. Die Residuen waren approximativ normalverteilt mit Mittelwert Null. In keiner speziel-

Periode	SMR	Periodeneffekte im AP-Modell	nur Nondrift-Effekte	
			$\hat{\pi}'_j$ (AP)	$\hat{\pi}'_j$ (APC)
1955–1959	1,00	1,00	1,00	1,00
1960–1964	1,04	1,05	1,16	1,10
1965–1969	1,09	1,09	1,34	1,23
1970–1974	0,84	0,82	1,12	1,03
1975–1979	0,82	0,80	1,21	1,13
1980–1984	0,83	0,79	1,34	1,26
1985–1989	0,58	0,54	1,00	1,00
Drift	–	–	–0,052	–0,104

**Tabelle 3a.** Geschätzte Periodeneffekte bei Männern.

Periode	SMR	Periodeneffekte im AP-Modell	nur Nondrift-Effekte	
			$\hat{\pi}'_j$ (AP)	$\hat{\pi}'_j$ (APC)
1955–1959	1,00	1,00	1,00	1,00
1960–1964	1,02	1,09	1,17	1,10
1965–1969	1,00	1,14	1,33	1,21
1970–1974	0,74	0,91	1,14	1,05
1975–1979	0,67	0,91	1,23	1,15
1980–1984	0,65	0,96	1,39	1,32
1985–1989	0,41	0,64	1,00	1,00
Drift	–	–	–0,023	–0,075

**Tabelle 3b.** Geschätzte Periodeneffekte bei Frauen.



**Abbildung 3a.** Morbus Hodgkin Mortalität bei Männern, 1955–89, BRD. Geschätzte Periodeneffekte.

len Altersgruppe, Periode oder Kohorte konnten Unregelmäßigkeiten beobachtet werden.

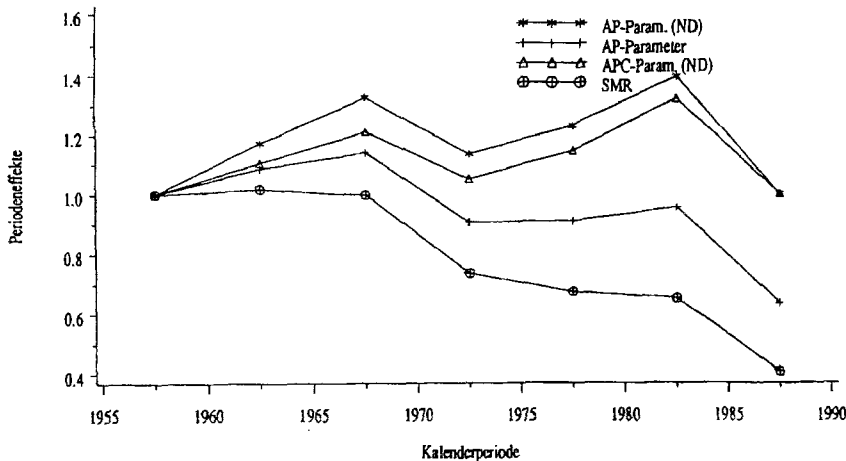
Die geschätzten Parameter aus dem Modell mit zwei Einflussfaktoren (AP) und dem vollständigen Modell (APC) und das SMR sind in Tabelle 3 dargestellt. Sowohl das SMR als auch die Parameter aus den log-linearen Modellen zeigen eine Reduktion der Mortalität auf die Hälfte der Anfangswerte. Die entsprechenden Parameter aus den Modellen mit zwei bzw. drei Einflussfaktoren sind in Tabelle 3 dargestellt.

Aus der Tabelle 3 und Abbildung 3 geht hervor, dass sich die SMR's und die geschätzten Parameter für die Periodeneffekte (drift + nondrift) des AP-Modells für Männer sowie für Frauen kaum unterscheiden.

Die letzten beiden Spalten der Tabellen 3 zeigen die Nondrift-(ND)-Periodeneffekte des AP-Modells,  $\hat{\pi}'_j$  (AP), und des vollen APC-Modells,  $\hat{\pi}'_j$  (APC), mit dem jeweiligen Drift-Parameter. Die Nondrift-Effekte unterscheiden sich besonders bei den Männern deutlich von den anderen Periodenindizes, da sie lediglich die Abweichungen von der Linearität darstellen.

Der Netto-Drift des APC-Modells zeigt, dass der lineare Mortalitätsverlauf über die gesamte Zeit bei Männern,  $\delta = -0,052$  [95%-KI = (-0,084; -0,0199)], und Frauen,  $\delta = -0,023$ , [95%-KI = (-0,058; 0,012)], leicht abfallend ist.

Alle Periodenindizes zeigen einen Abfall in der Mortalität von Periode 3 auf Periode 4 sowie von Periode 6 auf Periode 7. Der Anstieg der Nondrift-Effekte von Periode 4 auf Periode 6 darf jedoch nicht unbedingt als Anstieg in der Mortalität interpretiert werden. Die Nondrift-Effekte sind so definiert, dass sie wieder auf den Wert des ersten Parameters zurückkehren. Ein Vergleich der Nondrift-Periodeneffekte aus dem AP-Modell und dem APC-Modell zeigen aber,



**Abbildung 3b.** Morbus Hodgkin Mortalität bei Frauen, 1955–89, BRD. Geschätzte Periodeneffekte.

dass die Periodenparameter des AP-Modells grösser sind als die aus dem APC-Modell. Die Periodenparameter können also verzerrt sein, wenn nicht bezüglich der Kohorten standardisiert wird. Abbildung 4 zeigt die geschätzten Kohorteneffekte, für die ein klarer Rückgang seit etwa dem Beginn dieses Jahrhunderts zu beobachten ist. Die Kohorteneffekte verhalten sich für Frauen und Männer tendenziell ähnlich. Zu beachten ist, dass in Abbildung 3 und 4 relative Risiken abgetragen wurden.

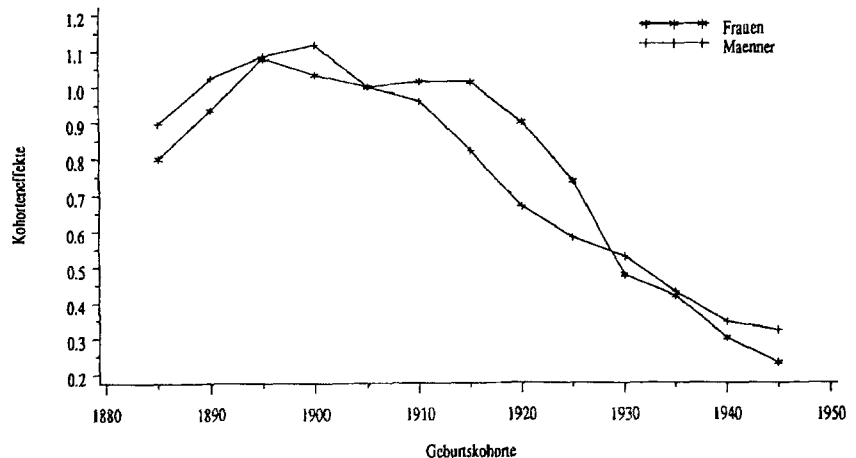
Aus den geschätzten Parametern lassen sich Schätzungen für die Mortalitätsraten berechnen, die im Gegensatz zu den Parametern selbst eindeutig sind, also unabhängig von der Parametrisierung. Die Abbildung 5 zeigt die geschätzte altersspezifische Mortalitätsraten für Männer und Frauen. Der Periodeneffekt für die Altersklassen von 30–35 bis 60–64 tritt deutlich hervor. Für die im Alter von über 65 gestorbenen lässt sich dieser Periodeneffekt allerdings nicht mehr beobachten.

**Diskussion**

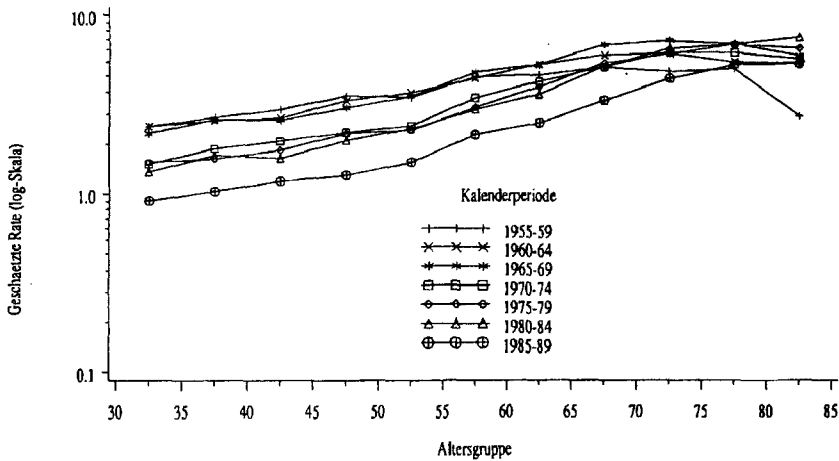
Es wurden sowohl graphische als auch regressionsanalytische Me-

thoden herangezogen, um die Entwicklung der Sterblichkeit an Morbus Hodgkin in den letzten 35 Jahren näher zu beschreiben. Dabei zeigt sich ein deutlicher Periodeneffekt, der auf ein wesentliches Absinken der Mortalität im Zeitraum von 1965 bis 1974 hinweist. Abbildungen 1 und 5 zeigen aber, dass dies nur für Männer unter 65 bzw. Frauen unter 55 Jahren gilt. Für ältere Patienten ist eine Reduktion in der Gesamtmortalität nicht mehr zu bemerken. Ein weiterer Rückgang der Mortalitätsraten ist von 1980/1984 bis zur

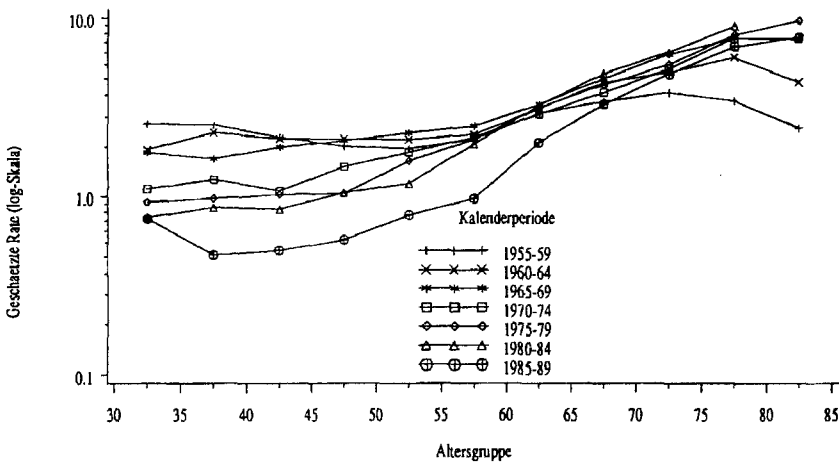
jüngsten Periode (1985/1989) zu sehen. Dieser Rückgang wird auch für ältere Jahrgänge beobachtet; bei Männern bis 75 bei Frauen bis 65 Jahre (vgl. Abbildung 1 und 5). Der Rückgang der Mortalität kann zum mindestens teilweise durch Verbesserungen in der Therapie erklärt werden. Es wird allgemein anerkannt, dass die Behandlung des Morbus-Hodgkin heute viel erfolgreicher ist als vor ca. 40 Jahren. Etwa 75 % aller Patienten können heute geheilt werden<sup>14</sup> (Rosenberg, 1989). Aus unseren Daten wird dieser Behandlungserfolg durch zwei deutliche Einbrüche im Periodeneffekt deutlich. Während die zeitlich frühere Reduktion der Mortalität in erster Linie die unter 65-jährigen betrifft, ist die zweite Änderung auch noch bei älteren Personen erkennbar. Es kann vermutet werden, dass zu dem späteren Zeitpunkt die Therapieerfolge durch Strahlen- und Chemotherapie sich auch mehr und mehr bei den älteren Patienten auswirken. Zusätzlich haben gerade im letzten Jahrzehnt bessere Diagnoseverfahren und genauere Untersuchungen über prognostische Faktoren zu einer spezifischen Wahl der Therapie und damit vermutlich auch zu einer Verringerung der Mortalität beigetragen<sup>14</sup>. Ent-



**Abbildung 4.** Morbus Hodgkin Mortalität, 1955–89, BRD. Geschätzte Kohorteneffekte mit aufsummiertem Drift.



**Abbildung 5a.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Männern, 1955–89, BRD. Geschätzte Raten für verschiedene Kalenderperioden.



**Abbildung 5b.** Mortalität des Morbus Hodgkin bei Frauen, 1955–89, BRD. Geschätzte Raten für verschiedene Kalenderperioden.

sprechend zeigt eine Analyse der Kohorteneffekte, dass Personen, die nach 1900 geboren sind, eine zunehmend geringere Mortalität an Morbus Hodgkin haben. Der starke Rückgang der Kohorteneffekte ab 1920 ist eventuell auch darauf zurückzuführen, dass die modernen Behandlungsmethoden für Jüngere effektiver sind als für ältere Patienten. Weitere Ursachen, z.B. Änderungen des ICD-Codes, können hier als weniger ausschlaggebend ange-

sehen werden. Allerdings mag eine weniger exakte Registrierung der Todesursachen bei älteren Personen zu einem geringen Teil zu den Unterschieden zwischen den Altersgruppen beigetragen haben. Die Anwendung des vollen APC-Modells zeigt, dass die Periodeneffekte leicht überschätzt werden, wenn nicht nach der Geburtskohorte standardisiert wird. Die Anpassung des vollen APC-Modells für die Mortalitätsdaten für Morbus Hodgkin Daten ist

relativ gut. Bei der Interpretation der Parameter ist jedoch aufgrund des Nichtidentifizierbarkeitsproblems Vorsicht geboten. Schlussfolgerungen sollten zusätzlich auf altersstandardisierten Raten und graphischen Darstellungen der geschätzten altersspezifischen Raten basieren.

Die Interpretation der Daten wurde hier sowohl mit Hilfe der deskriptiven Methoden als auch durch die Modellierung mit log-linearen Modellen vorgenommen. Die Anwendung der Modelle gibt aber auch die Möglichkeit die Trennung der Effekte näher zu untersuchen. Ausserdem können statistische Beurteilungen der Effekte angegeben werden (Signifikanztest für die Unterschiede der Deviance). Die Interpretation der einzelnen Parameter dagegen ist bei dem vollen Modell schwierig, da sie nicht eindeutig identifiziert sind. Dies heisst hier, dass die statistische Modellierung es nicht erlaubt, zu unterscheiden, ob der Rückgang der Sterberaten eher als Kohorten- oder Periodeneffekt zu verstehen ist. Im Falle des Morbus Hodgkin's kann jedoch aus inhaltlichen Überlegungen vermutet werden, dass Therapieerfolge – d.h. Periodeneffekte – massgebend sind. Dies gilt umso mehr als wenig über potentielle Risikofaktoren und deren Veränderung in den letzten Generationen bekannt ist. Allerdings sollten weitere Erklärungen für mögliche Ursachen der Veränderungen nicht nur in den aggregierten Daten gesucht werden. Analytische Forschungssätze sind zur weiteren Klärung erforderlich.

**Summary****Analysis of mortality trends in Morbus Hodgkin's disease in West Germany: 1955–1989**

Age-Period-Cohort (APC) models have become a widely accepted method to analyse incidence and mortality rates of cancer or other diseases. In this paper we compare simple descriptive methods such as plotting age-specific rates and standardized rates with regression models in order to investigate mortality rates of Morbus Hodgkin's disease in Germany (West-Germany) between 1955 and 1989. With any of the approaches it can be seen that the mortality of Morbus Hodgkin's disease has been decreasing around 1970. Although APC-models allow some detailed investigation of the separate influence of the age, period and cohort effect, the results are difficult to interpret as there is no unique solution for the parameter estimates (identification problem of APC-models). For the mortality of Morbus Hodgkin's, the result of the APC-modelling shows that the decrease of mortality is overestimated if the cohort effect is not taken into consideration. We therefore conclude that the interpretation of the APC-model should be done in connection with other methods to avoid misinterpretation. The combination of both approaches will lead to a better understanding of the incidence or mortality patterns of cancer.

**Résumé****Analyse de la tendance séculaire de la mortalité pour la maladie de Hodgkin en RFA (ancienn Allemagne de l'ouest): Années 1955–1989**

Le concept de modèles statistiques 'âge/période/cohorte' (modèles-APC), dont les modèles-APC de régression, est une méthode largement utilisée dans la projection des taux d'incidence et de mortalité du cancer ou d'autres maladies. Dans cette article sont comparés des méthodes descriptives simples, tels les graphiques représentant les taux spécifiques et standardisés de mortalité selon l'âge, avec les modèles-APC, dans le but d'étudier la tendance de la mortalité pour la maladie de Hodgkin en RFA (ancienne Allemagne de l'ouest) entre 1955–1989. Aussi bien l'approche graphique simple que l'approche par modèles-APC montrent clairement que la mortalité de la maladie de Hodgkin diminue aux environs de 1970. Bien que les modèles-APC permettent une investigation détaillée des trois facteurs d'influences âge, période de décès, effet de cohorte, les résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il n'y a pas de solution mathématique unique des paramètres étudiés; problème d'identification des modèles-APC. Concernant la maladie de Hodgkin, les résultats obtenus selon les modèles-APC montrent que la diminution de la mortalité est surestimée si l'effet de cohorte n'est pas pris en considération. Nous estimons donc que l'interprétation des modèles-APC devrait être comparée aux méthodes graphiques simples pour éviter toute mauvaise interprétation. La combinaison des deux approches mèneront à une compréhension meilleure de l'incidence et de la mortalité du cancer.

---

**Literaturverzeichnis**

- 1 *Becker N, Frentzel-Beyme R, Wagner G.* Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany. Springer-Verlag, Heidelberg 1984.
- 2 *Holford TR.* The estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics* 1983; 39:311–324.
- 3 *Kupper LL, Janis JM, Karmous A, Greenberg BG.* Statistical age-period-cohort analysis. A review and critique. *J Chron Dis* 1991; 38:811–830.
- 4 *Clayton D, Schiffers E.* Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Statistics in Medicine* 1987; 6:449–467.
- 5 *Clayton D, Schiffers E.* Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Statistics in Medicine* 1987; 6:469–481.
- 6 *Levi F, La Vecchia C, Decarli A, Randriamiharisoa A.* Effects of age, birth cohort and period of death on swiss cancer mortality, 1951–1984. *International Journal of Cancer* 1987; 40:439–449.
- 7 *Roush GC, Holford TR, Schymura MJ, White C.* Cancer Risk and Incidence Trends: The Connecticut Perspective. Hemisphere Publishing Corporation, Washington 1987.
- 8 *Sverre JM, Laake P.* Sex-specific trends in mortality for aging population in norway: a model with age, period, and cohort effects. *Epidemiology* 1991; 2:182–187.
- 9 *Tango T, Kurashina S.* Age, period and cohort analysis of trends in mortality from major diseases in Japan, 1955 to 1979: peculiarity of the cohort born in the early Showa Era. *Statistics in Medicine* 1987; 6:709–726.
- 10 *Breslow NE, Day NE.* Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 2. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1987.
- 11 *Baker RJ, Nelder JA.* GLIM – Generalised Linear Interactive Modelling. Royal Statistical Society, London 1978.
- 12 *Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW.* Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice. MIT Press, Cambridge, Mass, 1975.
- 13 *Breslow NE.* Extra-Poisson Variation in Log-Linear Models. *Applied Statistics* 1984; 33:767–769.
- 14 *Rosenberg SA.* Hodgkin's Disease: Challenges for the future. *Cancer Research* 1989; 49:767–769.

---

**Korrespondenzadresse**

Carsten Heuer  
 Deutsches Krebsforschungszentrum  
 Abteilung Epidemiologie (0345)  
 Im Neuenheimer Feld 280  
 D-69120 Heidelberg/Deutschland