Ulrich Mueller*; Andrea Werdecker*; Ronny Westerman*; Wolfgang Hoffmann**

Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte – Ein neues Projekt am Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung

Die Gesundheitsstudie „Nationale Kohorte“ (kurz: NAKO) ist die größte Gesundheitsstudie in Deutschland und eine der größten weltweit. Ein für den langfristigen Ertrag der Studie ausschlaggebendes Teilprojekt ist das Mortalitäts-Follow-Up: Hier werden zentral für alle 200.000 Teilnehmer der Studie und eine 400.000 starke, rein registerbasierte Vergleichskohorte, deren Individuen nie kontaktiert werden, regelmäßig Adresse und Vitalstatus geprüft und bei den Verstorbenen die Todesursachen erhoben. Dieses Teilprojekt ist seit dem 01.07.2015 am Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung angesiedelt, das dadurch als einziges sozialwissenschaftliches Institut Mitglied in der ansonsten biomedizinisch ausgerichteten Nationalen Kohorte geworden ist. In dem folgenden Text sollen die Nationale Kohorte insgesamt und besonders das Mortalitäts-Follow-Up vorgestellt werden. Außerdem werden die Beiträge für die epidemiologische und demografische Mortalitätsforschung skizziert, die man von diesem Teilprojekt und dem Gesamtprojekt der Nationalen Kohorte erwarten kann. Im Anschluss an diesen Beitrag werden wichtige Hintergründe zur Nutzung und Erhebung von Mortalitätsdaten vorgestellt.

Die Ziele der Nationalen Kohorte [1]

Die Nationale Kohorte (kurz: NAKO) ist eine Langzeit-Bevölkerungsstudie (Dauer 20-30 Jahre), die im Sommer 2014 nach langer Vorbereitungszeit in 18 Studienzentren die Datenerhebung an Probanden begonnen hat. Sie wird von einem Netzwerk deutscher Forschungseinrichtungen, bestehend aus der Helmholtz-Gemeinschaft, den Universitäten, der Leibniz-Gemeinschaft, der Fraunhofer-Gesellschaft und jetzt auch dem Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung organisiert und durchgeführt (siehe Abbildung 1). Alle diese Forschungseinrichtungen sind Mitglieder des Nationale Kohorte e. V., dessen Vorstand das Gesamtprojekt leitet.

Das Ziel der Studie ist, die Ursachen für die Entstehung von Volkskrankheiten im internationalen Vergleich und bezogen auf die besonderen Verhältnisse in Deutschland weitaus gründlicher zu untersuchen als dies bisher möglich war. Im Fokus stehen in erster Linie Krebs-

Abb. 1: Das Netzwerk der Nationalen Kohorte

Die Nationale Kohorte im Internet

http://www.nationale-kohorte.de

* Kompetenz-Zentrum Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte
** Studien-Zentrum Neubrandenburg der Nationalen Kohorte, Ernst Moritz Arndt-Universität Greifswald / Mitglied des Vorstandes der Nationalen Kohorte e.V.

[1] In den beiden ersten Abschnitten wird mehrfach aus der Beschreibung der Nationalen Kohorte auf http://www.nationale-kohorte.de zitiert, ohne dies eigens zu markieren.

erkrankungen, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Diabetes-Komplikationen. In zweiter Linie folgen neurodegenerative (Demenz) und psychische (Depression, Schizophrenie) Krankheiten, Muskel-Skelett-Erkrankungen (Rheumatische Arthritis), chronische Lungenerkrankungen (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma) sowie neue und alte Infektionserkrankungen.

Die zentralen Fragen der NAKO lauten: Warum werden die einen krank, die anderen aber bleiben gesund? Welche Risikofaktoren spielen dabei eine Rolle? Ist es die Umwelt, das soziale Umfeld oder die Situation am Arbeitsplatz? Ist es die Ernährung? Sind es die Gene? Eine Mischung von allem? Auch wenn zu vielen dieser Fragen in den letzten Jahrzehnten sehr viel neues Wissen erarbeitet wurde, sind viele der angesprochenen Zusammenhänge noch unerforscht.

Über die Risikofaktoren Rauchen, Alkohol, Bewegung, Ernährung ist viel bekannt. Dagegen gibt es nur wenige Erkenntnisse über den Einfluss der Risikofaktoren Infektionen, chronische Entzündungsprozesse, psychosozialer Stress, berufliche und Umweltexpositionen, Beeinträchtigungen des Immunsystems.

Über die Risikofaktoren sowie das Zusammenspiel Umwelt und Veranlagung der in zweiter Linie genannten Erkrankungen ist auch weitaus weniger bekannt als für die häufigen Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Des Weiteren sind die Kenntnisse über genetische Veranlagungen für die genannten Krankheiten lückenhaft. Bei einer steigenden Zahl von möglichen Einflussfaktoren sind Kausalbeziehungen im herkömmlichen Sinn ohnehin sehr anzuzweifeln. Für den häufigeren Typ 2 des Diabetes mellitus etwa werden in einer aktuellen Übersichtsarbeit (Brunetti et al. 2014) 67 (!) „susceptibility genes“, (d. h. Gene, die ihre Träger unter bestimmten Risikofaktoren anfälliger für Erkrankung machen) genannt, von denen alle das Erkrankungsrisiko nur mäßig erhöhen (Odds-Ratio durchweg unter 2).

Durch die großen Fallzahlen und das riesige Biomaterial ist die Nationale Kohorte auch ein einzigartiges Instrument für zukünftige Entdeckungen zu genetischen wie Lebensstil- und Umweltrisiken in ihrer praktischen Bedeutung für die Volksgesundheit.

[2] Vgl. dazu: http://www.nationale-kohorte.de
[3] Vgl. dazu: http://www.nationale-kohorte.de/content/wissenschaftliches_konzept_der_nationalen_kohorte.pdf

Die Durchführung der Nationalen Kohorte

Für die NAKO werden 200.000 Studienteilnehmer – 50 % Männer und 50 % Frauen im Alter von 20 bis 69 Jahren – aus verschiedenen Regionen Deutschlands rekrutiert. Die Stichprobe ist geschichtet: Je 10 % sind bei Rekrutierung im Alter 20-29 und 30-39, je 26,7 % im Alter 40-49, 50-59, 60-69. Für eine Subgruppe von 40.000 Männern und Frauen innerhalb der Kohorte ist ein intensiviertes Untersuchungsprotokoll vorgesehen. Etwa 30.000 andere Probanden werden eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Gesamtkörpers, des Schädels und des Herzens an sich durchführen lassen. Rekrutierung und Nachbeobachtung der Teilnehmer der NAKO werden von 18 lokalen Studienzentren in acht geographischen Clustern, verteilt über fast alle deutschen Bundesländer, durchgeführt.

Blut, Stuhl, Urin, Nasenabstrich und Speichelproben werden portioniert eingefroren, je zwei Drittel der portionierten Teil-Proben (sogenannte „Aliquots“) in einer zentralen Biobank und ein Drittel in dezentralen Biobanken der Studienzentren.

In den Untersuchungen werden die Probanden anthropometrisch vermessen, somatischer (z. B. Blutdruck, oder Lungen-Vitalkapazität), sensorischer (Sehen, Hören, Riechen) und psychischer (z. B. Depressivität, Gedächtnis) Status wird zusammen mit Standardlaborwerten festgestellt, die gesamte Biografie wird ebenso wie das soziale Umfeld mit Schwerpunkt auf Gesundheit erhoben. Die Probanden werden zusätzlich um ihr Einverständnis gebeten, dass die Forscher Zugang zu ihren Sozialversicherungsdaten erhalten, um ihre Gesundheits- und Erwerbsbiografie erheben zu können.

Im Zeitraum 2018-2023 werden die Probanden 5 Jahre nach der ersten Untersuchung erneut nach dem gleichen Verfahren untersucht. Zusätzlich werden sie jedes Jahr schriftlich nach ihrer Gesundheit und ihrem Lebensverlauf befragt. Eine Verlängerung über 2023 ist wahrscheinlich, wenn die Erhebung bis 2023 den Erwartungen entspricht.

Eine kurze Darstellung des gesamten Untersuchungsprogramms findet sich auf der Internet-Seite der Nationalen Kohorte[2], in einer Kurzfassung des Studienprotokolls im European Journal of Epidemiology (German National Cohort (GNC) Consortium 2014) oder in der Langfassung des Studienprotokolls (347 Seiten)[3] .

Die Daten, die Bilder und die Bioproben werden der Wissenschaft zur Verfügung stehen. Mit Gesamtkosten des Projekts von 210 Millionen € (davon zwei Drittel in der ersten Erhebungsphase bis 2018) und zusätzlicher Grundausstattung in Höhe von ca. 60 Millionen € durch die tragenden Institutionen ist die Nationale Kohorte das mit Abstand größte jemals in Deutschland durchgeführte und eines der größten epidemiologischen Forschungsvorhaben weltweit. Zu Recht stellte Bundesbildungsministerin Johanna Wanka beim Start der Nationalen Kohorte am 1. Juli 2013 fest: „Mit dieser Forschungsinitiative erhält die Epidemiologie in Deutschland den Anschluss an die internationale Spitzenforschung."[4]

Die Nationale Kohorte ist grundsätzlich eine Erhebungs-, keine Auswertungsstudie. Methoden- und Begleitforschung ist jedoch im Rahmen der Studie möglich. Forscher mit speziellen Ideen für zusätzliche Erhebungen an allen oder einem Teil der Probanden können, sofern der Vorstand des Forschungskonsortiums – das als ein gemeinnütziger Verein organisiert ist – das Vorhaben billigt und die erforderlichen Mittel mitgebracht werden, dies als ein sogenanntes Level-III-Projekt verwirklichen. Ab 2018 ist laut Zeitplan des Studienprotokolls die Durchführung von epidemiologischen Studien neben den Level-III-Projekten möglich.

Das Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte: Methodik und Aufgaben

Die härtesten, letztlich entscheidenden Ergebnisvariablen aller Gesundheitsforschung sind Mortalitätsdaten: Wie lange dauert ein Lebenslauf unter welchen Ausgangs- und Rahmenbedingungen, und welche Krankheiten oder äußere Einwirkungen führen zum Tod? Die allgemeine Mortalität – und damit die allgemeine Lebenserwartung – ist ein Maß der allgemeinen Gesundheit einer Population. Wenn von zwei Populationen mit gleicher genetischer Ausstattung unter gleichen klimatischen Bedingungen die eine in allen Lebensaltern eine geringere Mortalität aufweist, ist diese gesünder als die andere. So sind 1964 in Deutschland geborene Frauen und Männer weniger durch Sterblichkeit belastet und damit gesünder als 1954 geborene (Gärtner 2014). Deshalb widmet sich – zusätzlich zu den beschriebenen Zielen und Methoden – das hier vorgestellte Teilprojekt der Nationalen Kohorte der Erhebung von Mortalitätsdaten. Bei der Umsetzung müssen allerdings gewisse Aspekte beachtet werden:

Da nicht alle Probanden der Nationalen Kohorte ihr gesamtes Leben in ihrer Rekrutierungsregion bleiben; da Mortalitätsdaten nicht aus freiwillig generierten Studiendaten stammen, sondern aus hoheitlich erhobenen Daten bei Behörden extrahiert werden, und da das Sammeln von Mortalitätsdaten die am längsten aktive Komponente der Nationalen Kohorte sein wird (die jüngsten Probanden werden bis über das Jahr 2100 hinaus leben), wurde bei der Planung der Studie beschlossen, das gesamte Mortalitäts-Follow-Up an einer Stelle zu zentralisieren. Vom Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte soll auch ein Schub ausgehen zur Einrichtung eines Nationalen Mortalitätsregisters, das die Wissenschaft seit langem fordert.

Im Mortalitäts-Follow-Up werden folgende Aufgaben bearbeitet:

Regelmäßig (geplant ist: einmal pro Jahr) wird in den Einwohnermelderegistern, auf diesen basierenden Zentralregistern oder Portalen oder in anderen Registern der Vitalstatus erhoben, also ob die Probanden der Studie (1) am Leben und unter der alten Adresse gemeldet, (2) am Leben und verzogen oder (3) verstorben sind.

Sobald bekannt wird, dass Probanden der Studie verstorben sind, wird Sterbeort und Sterbezeit ermittelt und dann das zuständige Gesundheitsamt zum Zweck der Einsicht und Dokumentation der Todesursachen und anderer für die Erhebung der letzten Lebensphase wichtiger Daten kontaktiert.

Die erhobenen Todesursachen werden mit der speziellen Vercodungssoftware IRIS durch die Mitarbeiter des Mortalitäts-Follow-Up am BIB vercodet, exakt nach den Codierregeln der WHO in ihrer deutschen Adaptation, so dass die Ergebnisse mit denen der amtlichen Statistik für die gesamte Bevölkerung vergleichbar sind.

Da ein Mortalitäts-Follow-Up bei Nichtteilnehmern – also Verweigerern – datenschutzrechtlichen Bedenken begegnet, wurde für die unverzichtbare Beobachtung einer Vergleichsgruppe die Lösung einer rein registerbasierten Vergleichskohorte gewählt, die andererseits noch weitergehende demografische Forschungsmöglichkeiten eröffnet. In größeren Abständen sollen Vitalstatus und Mortalitätsdaten auch bei dieser Vergleichsstichprobe der Bevölkerung aus den Rekrutierungsregionen be-

[4] Vgl. dazu: http://www.bmbf.de/press/3480.php

stimmt werden. Aus dieser Stichprobe wird eine rein registerbasierte Vergleichskohorte der Nationalen Kohorte etabliert werden, deren Angehörige nie kontaktiert werden.

Der Zweck dieser Vergleichskohorte besteht darin, Verzerrungen in folgenden beiden Richtungen zu kontrollieren: (a) die Regionalverzerrung (regional bias: die Bevölkerung der Rekrutierungsregionen bildet schon heute nicht und in Zukunft immer weniger die Bundesrepublik ab) und (b) die Auswahlverzerrung (non-response bias: die freiwilligen Teilnehmer der Nationalen Kohorte sind vermutlich gesünder, gesundheitsbewusster, gebildeter, finanziell gesicherter als Nichtteilnehmer, leben deshalb länger und versterben möglichweise auch an anderen Todesursachen). An dieser rein registerbasierten Vergleichskohorte werden dann Vitalstatus und Mortalitätsdaten erhoben wie an den Teilnehmern der Nationalen Kohorte. Die Fälle dieser Vergleichskohorte stellen externe Kontrollen zur Exposition der Studienteilnahme dar, und sind damit unverzichtbare Datenquellen zur Verallgemeinerung der an den Teilnehmern gewonnenen Erkenntnisse auf die Grundgesamtheit der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland.

Obwohl grundsätzlich ein Mortalitäts-Follow-Up von den Verweigerern zu verlangen wäre, ist der Informationsverlust durch ein Ausweichen auf eine registerbasierte Vergleichskohorte zu verschmerzen. Da die Rekrutierungsquoten mit ca. 20 % geringer sind als im Studienprotokoll angenommen – dabei aber den international zu beobachtenden Werten entsprechen – sind 80 % der Bevölkerung in den Studienregionen als vermutliche Nichtteilnehmer einzuschätzen, so dass eine Kohorte aus einer Zufallsstichprobe der Allgemeinbevölkerung eine Kohorte von Nichtteilnehmern in akzeptabler Weise approximiert. Außerdem werden Verweigerer weniger verhaltensbezogene Präventionsangebote nutzen, die eines Tages Ergebnisse des Forschungsprogramms der Nationalen Kohorte sein werden, so dass eine strenge Repräsentativität der Ergebnisse der Nationalen Kohorte das Präventionspotential für die gesamte Bevölkerung überschätzen, den zu erwartenden Erfolg von auf präventionswillige Bevölkerungsgruppen gezielten Präventionsangeboten jedoch unterschätzen würde – so die Botschaft eines rasch vielzitierten Artikels von Rothman, Gallacher & Hatch „Why representativeness should be avoided“ (Rothman, Gallacher, Hatch 2013).

Forschungspotentiale des Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte

Zu biomedizinischen Forschungspotenzialen des Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte finden sich Beispiele in den drei Exkursen am Ende des Artikels. Darüber hinaus gibt es große methodische und inhaltliche Forschungspotentiale für die Bevölkerungswissenschaften allgemein. Drei Beispiele:

- Abgrenzung Kohorten-, Alters- und Periodeneffekte:

Zu den großen Vorteilen der Nationalen Kohorte gehört, dass trotz des Fokus auf die Prävention chronischer Erkrankungen und die Promotion gesunden Alterns die Untersuchungspopulation auch 20 % jüngere Probanden im Rekrutierungsalter 20-39 umfassen wird. Wegen der breiten Spanne des Rekrutierungsalters von 20-69 werden Perioden-, Alters- und Kohorteneffekte sehr gut voneinander abgrenzbar sein.

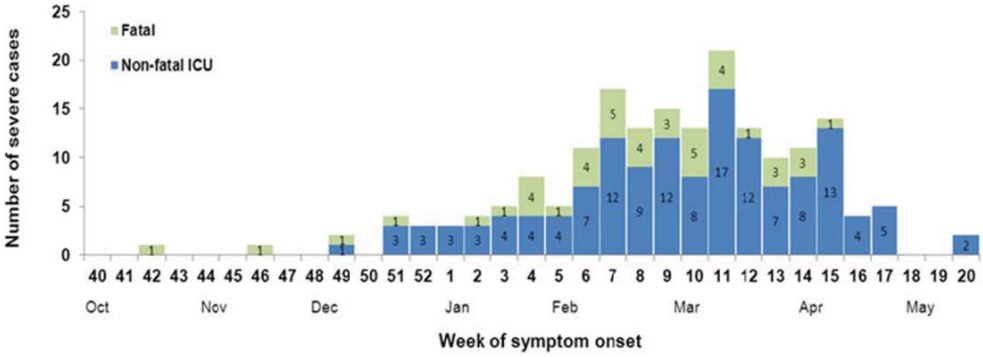
Kohorteneffekte führen zu Unterschieden zwischen Jung und Alt, wenn die heute Jungen anders sind, als die heute Alten in ihrer Jugend waren, und die heute Jungen anders sein werden als die heute Alten, wenn sie selbst alt geworden sind. Ein Beispiel ist die Akzeleration der Körpergröße: 1990-2000 geborene Männer in Deutschland sind 5-7 cm größer als 1940-1950 geborene (eigene Berechnungen am kumulierten ALLBUS Datensatz[5]) – vermutlich wegen proteinreicherer Nahrung und weniger Infektionskrankheiten in der Wachstumsphase. Die heute Jungen waren immer schon größer als die heute Alten, und werden dies auch sein, wenn sie selbst alt geworden sind.

Alters- oder Lebenszykluseffekte hingegen führen zu Unterschieden zwischen Jung und Alt, wenn die Jungen immer anders sind als die Alten: Wenn sie selber alt geworden sind, werden sie sein wie die heute Alten, die als Junge waren wie die heute Jungen. Beispielsweise sind mit 20 Jahren die meisten Menschen ledig, mit 50 die meisten verheiratet und dies wird wahrscheinlich auch alle zukünftigen Generationen betreffen.

Periodeneffekte verändern die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bestimmter Ereignisse in Kalenderzeit und betreffen alle Geburtskohorten und alle Altersgruppen.

[5] Mehr Infos unter: http://www.gesis.org/allbus/allbus-home/

Abb. 2: Tödliche und schwere nicht-tödliche Fälle von Influenza-Infektionen zwischen 2. Oktober 2011 und 19. Mai 2012 in Kalifornien



Quelle: California Department of Public Health (2012): Influenza and Respiratory Diseases Surveillance Report 2011–2012 Season. ***Online unter: http://www.cdph.ca.gov/data/statistics/Documents/California%20Influenza%20and%20Respiratory%20Disease%20Surveillance%20Report%202011-12%20Season.pdf***

Tab. 1: Demografische Merkmale virologisch nachgewiesener nicht-tödlicher ICU-versorgter und tödlicher Influenza-Fälle in Kalifornien 2. Oktober 2011 – 12. Mai 2012. (Intensive Care Units = deutsch: Intensivstation)

	Non-fatal ICU Cases No. (in %)	Fatal ICU Cases No. (%)	Fatality Rate
Total	152	44	.224
Sex (keine Angaben)			
Median Age, in Years	31	44	
Age Group			
0-4	36 (23.7)	6 (13.6)	.143
5-17	32 (21.1)	1 (2.3)	.031
18-49	51 (33.6)	18 (40.9)	.261
50-64	33 (21.7)	19 (43.2)	.365

Quelle: California Department of Public Health (2012): Influenza and Respiratory Diseases Surveillance Report 2011–2012 Season

Tab. 2: Demografische Merkmale virologisch nachgewiesener nicht-tödlicher ICU-versorgter und tödlicher Influenza-Fälle in Kalifornien 29. September 2013 – 27. September 2014

	Non-fatal ICU Cases No. (in %)	Fatal ICU Cases No. (in %)	Fatality Rate
Total	820	404	.330
Sex			
Male	442 (53.9)	223 (55.2)	.335
Median Age, in Years	41	48	
Age Group			
0-4	69 (8.4)	3 (0.7)	.042
5-17	53 (6.5)	7 (1.7)	.116
18-49	338 (41.2)	170 (41.1)	.335
50-64	360 (43.9)	224 (55.5)	.384

Quelle: California Department of Public Health (2012): Influenza and Respiratory Diseases Surveillance Report 2011–2012 Season. ***Online unter: http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Documents/Year%20End%20Flu%20Summary_2013-2014_10202014_final.pdf***

Illustrative Beispiele für das Zusammenspiel aller drei Effekte sind Epidemien infektiöser Krankheiten zu entnehmen.

Die Abbildungen 2 und 3 sowie die Tabellen 1 und 2 zeigen tödliche und in Intensive Care Units (ICUs) versorgte – schwere, aber nicht tödliche – virologisch nachgewiesene Influenza-Fälle, die im US Bundesstaat Kalifornien in der Saison 2011-2012 und der Saison 2013-2014 auftraten. Der kurzfristige Anstieg und Abfall betraf alle Altersgruppen, allerdings nicht in gleicher Weise. In den Beispielen finden sich alle drei Arten von Effekten als Ursachen für den Anstieg und Abfall der Ereignisraten.

Kohorteneffekte:

Die 2007-2012 geborenen Kinder waren 2011/2012 stärker betroffen und trugen ein höheres Sterberisiko als die 2009-2014 geborenen Kinder 2013/2014.

Alterseffekte:

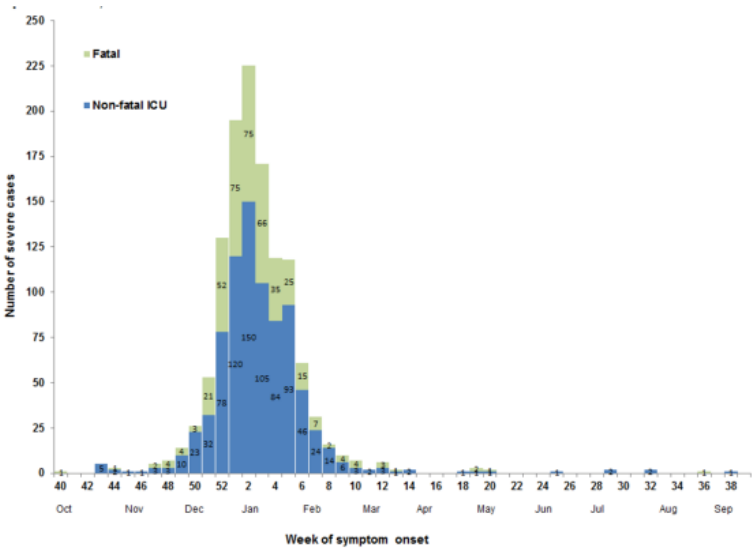
In beiden Epidemien stieg die Sterblichkeit der schwer Erkrankten mit dem Alter an, lag bei älteren Erwachsenen (50-64) knapp unter 40 %.

Periodeneffekte:

Die Epidemie im Jahr 2013/2014 war kürzer und führte zu mehr schweren Fällen mit einer höheren Sterblichkeit der schweren Fälle.

Alle drei Effekte wird man in den Verlaufsdaten der Nationalen Kohorte auch gegeneinander abgrenzen können.

Abb. 3: Tödliche und schwere nicht-tödliche Fälle von Influenza-Infektionen zwischen 29. September 2013 und 27. September 2014 in Kalifornien



Quelle: California Department of Public Health (2012): Influenza and Respiratory Diseases Surveillance Report 2011–2012 Season

Prüfung auf Healthy Volunteer Bias

Es ist seit langem bekannt, dass Teilnehmer in freiwilligen Gesundheitserhebungen sich im Allgemeinen von Nichtteilnehmern unterscheiden: Teilnehmer sind in der Regel gebildeter, gesundheitsbewusster, finanziell besser gestellt, häufiger in festen Partnerschaften, gesünder als Nichtteilnehmer. Ein aktueller Beleg anhand des Swiss Health Survey und einer schriftlichen Wiederholungsbefragung findet sich in Volken (2013). Keinen relevanten Unterschied in der subjektiven Gesundheit fanden Blohm und Koch (2015) allerdings zwischen den Probanden des Standard ALLBUS 2008 (Ausschöpfung 41 %) und des parallelen, wesentlich aufwendigeren ALLBUS Plus 2008 (Ausschöpfung 62 %).

Bereits durch diese Unterschiede ist erklärbar, warum die Lebensdauer von Teilnehmern die von Nichtteilnehmern regelmäßig übersteigt, wobei Effekte von 120 – 140 % und mehr beobachtet werden.

Das Phänomen ist als „Healthy Volunteer Bias“ bekannt und vielfach untersucht worden. Genaue Kenntnisse über Ausmaß und Dauerhaftigkeit der Verzerrung sind wesentlich für die Verallgemeinerbarkeit der an den Studienteilnehmern gewonnenen Befunde auf die Grundgesamtheit.

Der Einfluss der Verzerrung ist auch nicht auf alle Fragestellungen gleich, die mit Daten aus Kohortenstudien beantwortet werden sollen. Wo es um die Messung von Ereignis- oder Zustandshäufigkeiten (Inzidenzen und Prävalenzen – absoluten Risiken) geht, ist die Verzerrung durch „Healthy Volunteer Bias“ bedeutsamer als etwa bei der Prüfung auf die krankmachende Wirkung bei bestimmten Expositionen (relative Risiken).

Einige Studien fanden, dass das relative Risiko der Sterblichkeit durch bestimmte Risikofaktoren bei Teilnehmern freiwilliger Gesundheitserhebungen ungefähr das gleiche ist wie unter Nichtteilnehmern, obwohl das absolute Risiko bei den Nichtteilnehmern größer ist. Beispielsweise fanden Batty und Gale (2008), dass bei Nichtteilnehmern der Wiederholungsuntersuchung des UK Health and Lifestyle Survey das Risiko der Sterblichkeit an Koronarer Herzkrankheit höher war als bei Teilnehmern, dass aber das relative Sterblichkeitsrisiko an einer Reihe von Risikofaktoren bei Nichtteilnehmern das gleiche war wie bei Teilnehmern. Andere Studien fanden jedoch bei Nichtteilnehmern höhere relative Risiken für Gesundheitsstörungen durch die genannten Risikofaktoren. Masters et al. (2013) fanden in den großen Datensätzen des US National Health Interview Survey 1986-2004, dass die Abschwächung des statistischen Zusammenhangs zwischen Adipositas und Mortalität mit zunehmendem Lebensalter ein Artefakt aus unterschiedlicher Kohortenmortalität und altersabhängigem Selektions-Bias ist: Unter den adipösen Probanden wächst der „Healthy Volunteer Bias“ mit zunehmendem Alter stärker als bei den normalgewichtigen. Masters et al. (2013) zeigten, dass bei angemessener statistischer Korrektur die statistische Assoziation zwischen Adipositas und Mortalität mit zunehmendem Alter tatsächlich zunimmt.

Es galt auch lange als gesichert, dass die Unterschiede in der Mortalität zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern freiwilliger Gesundheitserhebungen im langfristigen Verlauf verschwinden. Gerade in aktuellen, sehr lange laufenden Beobachtungen konnte dies nicht repliziert werden: Die statistischen Unterschiede sind, wenn auch geringer, noch nach Jahrzehnten beobachtbar.

- In der Swiss MONICA Study wurden mit Hilfe der Swiss National Cohort Study Sterblichkeitsunterschiede von 1:1,3 zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern im Verlauf von 25 Jahren beobachtet (Bopp et al. 2010 und 2014).

- In 5 Gesundheitserhebungen in Finnland mit Beobachtungszeiten von 8 bis 28 Jahre wurden Sterblichkeitsunterschiede bei Männern von 1:2, bei Frauen von 1:2,5 zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern beobachtet (Jousilathi et al. 2005).

Vergleichbare Studien mit ähnlich langen Beobachtungszeiten für Nichtteilnehmer gibt es aus Australien, Japan, USA, UK und Kanada.

Wegen der datenschutzrechtlichen Bedenken bei Nichtteilnehmern der Nationalen Kohorte – also Verweigerern – wurde für die zur Korrektur des „Healthy Volunteer Bias“ unverzichtbare Beobachtung einer Vergleichsgruppe beim Mortalitäts-Follow-Up die Lösung einer rein registerbasierten Vergleichskohorte gewählt, die bereits beschrieben wurde.

Von vermeidbarer Mortalität der Jungen zur Langlebigkeit der Alten

Kohorten altern. Die berühmte Whitehall II-Studie begann als Untersuchung zur Mortalität aktiv Berufstätiger, und entwickelte sich weiter zu einer Studie über die Bedingungen gesunden Alterns und die langfristige Prävention von Demenz und Immobilität .[6]

Die frühesten Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte werden zu neuen Einsichten zu vermeidbaren Todesfällen in jungen Jahren führen. Sobald aber ein substantieller Teil einer Altersgruppe bereits verstorben ist, wird die erneute Messung von Parametern an den Überlebenden oft sinnlos, da wir die entsprechenden Werte bei den Verstorbenen und Ausfällen nicht haben. Nur bei Auswertung vorhandener Bioproben oder von vorhandenem Imaging sind neue Messungen sinnvoll. Ansonsten bleiben als frische Messungen nur Daten aus dem Mortalitäts-Follow-Up.

Nach den Generationensterbetafeln des Statistischen Bundesamtes werden bei Umsetzung des Stichprobenplans der Nationalen Kohorte einige Teilnehmer noch über das Jahr 2100 hinaus überleben (der jüngste Geburtsjahrgang ist 1998 und wird 2018 rekrutiert werden). Die medianen Sterbejahre der kontaktierten Personen der ältesten Geburtskohorten (1945 und folgende) beginnen ungefähr ab 2035. Ab diesem Zeitpunkt wird für diese Teilstichproben der Nationalen Kohorte das Mortalitäts-Follow-Up eine der wenigen verbleibenden Quellen neuer Daten. Die Erhebung weiterer Daten an den alten Kohorten wird nur Sinn machen, wenn diese weiteren Daten zugleich auch an jüngeren Kohorten erhoben werden. Ab etwa 2050 wird die Nationale Kohorte der ursprünglichen Stichprobe (dann 52 Jahre und älter) ganz überwiegend eine Studie zu Alterungsprozessen geworden sein.

Aussicht: Nationales Mortalitätsregister

Der Gesundheitsforschungsrat[7] und der Rat für Sozial- und Wirtschaftsdaten[8] haben Ende 2010 Bundesregierung und Bundesgesetzgeber, das Robert-Koch Institut Mitte hat Mitte 2011 die Bundesländer aufgefordert, die gesetzlichen Voraussetzungen für ein Nationales Mortalitätsregister zu schaffen.[9]

Entsprechend sieht das Studienprotokoll der Nationalen Kohorte vor, dass das Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte Schritt für Schritt mit dessen Einrichtung dieses Nationale Mortalitätsregister nutzen soll.

Nach den Beobachtungen der vom Rat für Sozial- und Wirtschaftsdaten eingerichteten Arbeitsgruppe zur Wissenschaftlichen Vorbereitung eines Nationalen Mortalitätsregisters (2010)[10], deren Organisation und Co-Vorsitz Ulrich Mueller anvertraut wurde, dürfte ein Nationales Mortalitätsregister billiger, vielleicht auch schneller, nach den Erfahrungen bei der Einrichtung ausländischer Register vermutlich anfangs aber nicht präziser sein als die jetzt vorgesehenen Erhebungsprozeduren.

Freilich kann zum genauen Funktionsumfang des Registers, sofern es kommt, gegenwärtig nichts gesagt werden. Erfahrungen im Ausland zeigen, dass die Registerstruktur vermutlich eher dezentral und teilweise virtuell sein wird, mindestens ein Jahr Einrichtung und Erprobung vor Routinebetrieb benötigen wird, und dass ein nachträgliches Einlesen von Sterbefällen dann bereits vergangener Jahrgänge unwahrscheinlich ist.

Bei der institutionellen Platzierung des Mortalitätsregisters empfahlen ausländische Experten, vier Kriterien zu beachten:

- Das Register sollte so nahe wie möglich an den Routinen der Datengenerierung und Datenqualitätskontrolle platziert werden. Datenerhebende und daten-

6 Mehr Infos dazu unter: http://www.ucl.ac.uk/whitehallII/
7 http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Nationales_Mortalitaetsregister_Empfehlung.pdf
8 http://www.ratswd.de/download/publikationen_rat/A3_Empfehlung_Mortalitaetsregister.pdf
9 Vgl. dazu: http://www.nationale-kohorte.de/content/wissenschaftliches_konzept_der_nationalen_kohorte.pdf
10 http://www.ratswd.de/download/publikationen_rat/Bericht_Empfehlung_Mortalitaetsregister.pdf

speichernde Stellen sollen bei Qualitätskontrollen und Datenkorrekturen mit dem Register zusammenarbeiten.

- Das Register sollte über die technische, rechtliche und ethische Kompetenz zu anspruchsvollen Datensatzverknüpfungen mit und ohne identifizierende Information verfügen.
- Das Register sollte institutionell klar getrennt von Nutzer-Institutionen sein, um Interessenkonflikte zu vermeiden.
- Den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Registers sollten aber Möglichkeiten für eigene Forschung geboten werden, um dadurch die Qualität der Dienstleistungen des Registers zu verbessern.

Ein vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebenes Gutachten der PROGNOS AG von 2013 belegte den Nutzen eines Nationalen Mortalitätsregisters für Forschung und Qualitätssicherung auch von externer Seite, so dass zu hoffen ist, dass das von der Forschung seit Jahrzehnten geforderte Nationale Mortalitätsregister tatsächlich eingerichtet werden könnte. [11]

Die häufigsten Anfragen aus der Wissenschaft an ein Nationales Mortalitätsregister werden aus der Gesundheitsforschung kommen. Die Hoffnung, dass aus der fortdauernden Nachfrage der Nationalen Kohorte nach Mortalitätsinformationen ein entscheidender Schub zur Einrichtung eines Nationalen Mortalitätsregisters kommen wird, steht auch hinter dem Umzug des Mortalitäts-Follow-Up der Nationalen Kohorte an das Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung.

Literatur

Batty G.D.; Gale C.R. (2008): Impact of resurvey non-response on the associations between baseline risk factors and cardiovascular disease mortality: prospective cohort study. In: J Epidemiol Community Health. 63: 952-5

Blohm M.; Koch A. (2015): Führt eine höhe Ausschöpfung zu anderen Umfrageergebnissen? Eine experimentelle Studie zum ALLBUS 2008. In Schupp J.; Wolf, C.: (eds.) Nonresponse Bias. Qualitätssicherung sozialwissenschaftlicher Umfragen. Springer

Bopp M.; Braun J.; Faeh D.; Gutzwiller F.; Swiss National Cohort Study Group (2010): Establishing a follow-up of the Swiss MONICA participants (1984-1993): record linkage with census and mortality data. In: BMC Public Health. 2010 Sep 21: 10.

Bopp M.; Braun J.; Faeh D.; Swiss National Cohort Study Group (2014): Variation in Mortality Patterns Among the General Population, Study Participants, and Different Types of Nonparticipants: Evidence from 25 Years of Follow-Up. In: American Journal of Epidemiology 180: 1028-1035

Brunetti A.; Chiefari E.; Foti D. (2014): Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. In: World J Diabetes. 5(2): 128-40

Gaber E.; Wildner M. (2011): Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 52 http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/sterblichkeit

Gärtner K. (2014): Sterblichkeitsentwicklung aus der Sicht von Generationen – vor und nach dem Mauerfall. In: Bevölkerungsforschung Aktuell 2014 (5): 2-5

German National Cohort (GNC) Consortium: (2014): The German National Cohort: Aims, Study Design and Organization. In: Eur J Epidemiol (2014) 29: 371-382

Jousilathi P. et al. (2005): Total and cause specific mortality among participants and non-participants of population based health surveys: a comprehensive follow up of 54 372 Finnish men and women. In: Journal of Epidemiology and Community Health. 59: 310–315

Lambeth Clinical Commissioning Group (2014): "Healthier Together" Our Strategic Vision Statement: 2014/15 to 2018/19 – aufgerufen unter www.lambethccg.nhs.uk am 10. November 2014

Rothman K.J.; Gallacher J.E.; Hatch E.E. (2013): Why representativeness should be avoided. In: Int J Epidemiology 42: 1012-1014.

Mackenbach J.P. et al. (2013): Using ‚amenable mortality' as indicator of healthcare effectiveness in international comparisons: results of a validation study. In: J Epidemiol Community Health. 67(2): 139-146

Masters R.K.; Powers D.A.; Link B.G. (2013): Obesity and US mortality risk over the adult life course. In: Am J Epidemiol. 177: 431-42.

Nolte E.; McKee M. (2011): Variations in amenable mortality – Trends in 16 high-income nations. In: Health Policy 103(1): 47-52.

[11] http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Forschungsberichte/2014/2014_2/Gutachten_Aufwand-Nutzen-Abschaetzung_nationales_Mortalitaetsregisters.pdf

Nolte E.; McKee M. (2012): In amenable mortality-deaths avoidable through health care-progress in the US lags that of three European countries. In: Health Aff (Millwood). 31(9): 2114-22

Plug I. et al. (2012): Socioeconomic inequalities in mortality from conditions amenable to medical interventions: do they reflect inequalities in access or quality of health care? In: BMC Public Health 12: 346.

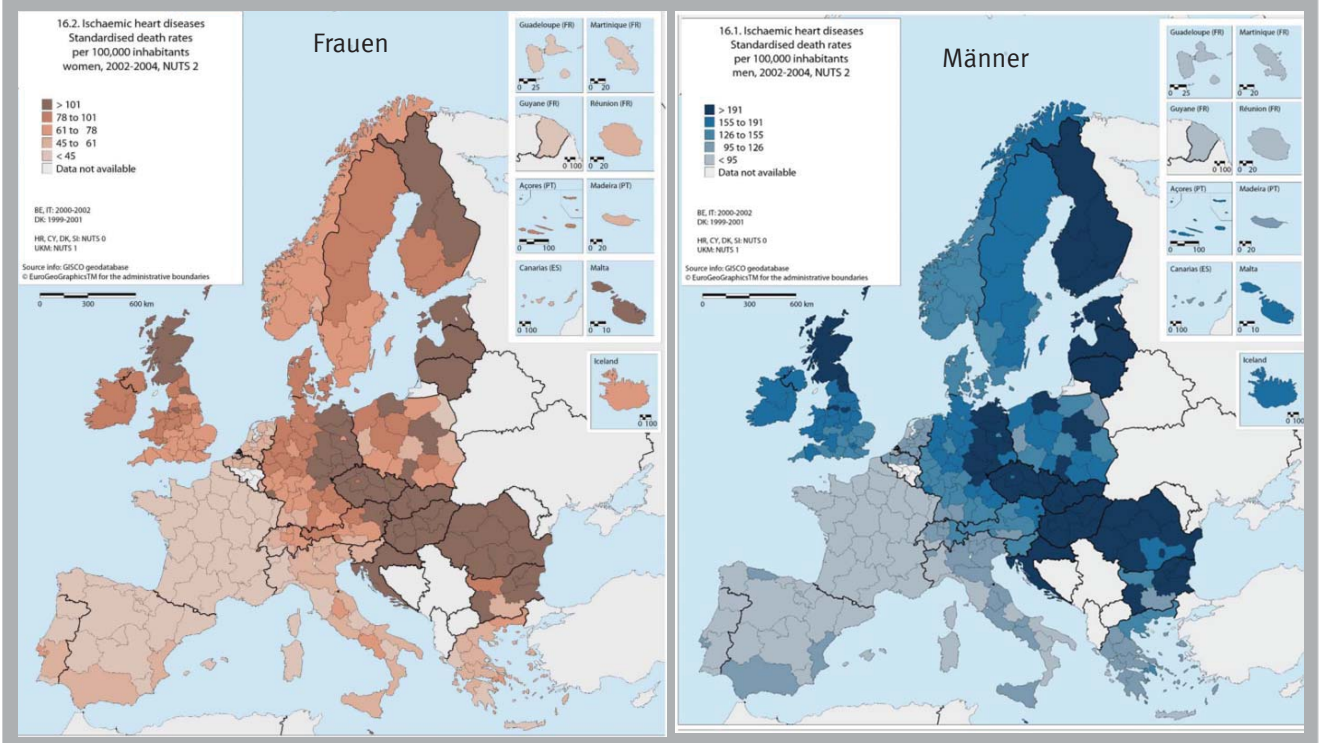
Volken Th (2013): Second-stage non-response in the Swiss Health Survey: determinants and bias in outcomes. In: BMC Public Health 2013, 13: 167-177

Exkurs 1: Sterblichkeit an ischämischer Herzkrankheit

Die (ursachen-)spezifische Mortalität zeigt die Belastung einer Population durch bestimmte Erkrankungen. Bereits Gliederungen nach Regionen ergeben bedeutungsvolle Einsichten – nicht nur für die Gesundheitsversorgung.

Bei der Verfeinerung von NUTS 1 auf NUTS 2-Gliederung (Anm.: NUTS ist die Abkürzung für „Nomenclature des unités territoriales statistiques". Dies ist die Regionaleinteilung Europas durch EUROSTAT. Für Deutschland lautet sie: NUTS 0: Bundesrepublik Deutschland; NUTS 1: Bundesländer; NUTS 2: Regierungsbezirke einschließlich Stadtstaaten; NUTS 3: Landkreise) in den untenstehenden Abbildungen ergeben sich neue Einsichten: Die nach einer Bundesland-Betrachtung günstigen Werte für Baden-Württemberg, Hessen oder Nordrhein-Westfalen stellen sich in einer tieferen regionalen Gliederung als Mischungen sehr unterschiedlicher Werte dar. So hat z. B. im unter dem Bundesdurchschnitt liegenden Bayern der Regierungsbezirk Oberfranken für beide Geschlechter die höchste Mortalität an der ischämischen Herzerkrankung (manifestiert durch den akuten Herz-Infarkt) aller westdeutschen Regionen. Südwürttemberg/Hohenzollern und Südbaden haben demgegenüber niedrige Werte, ähnlich wie sonst die mediterranen Regionen Europas.

Sterblichkeit an Ischämischer Herzkrankheit Europa NUTS 2: Frauen und Männer[1]



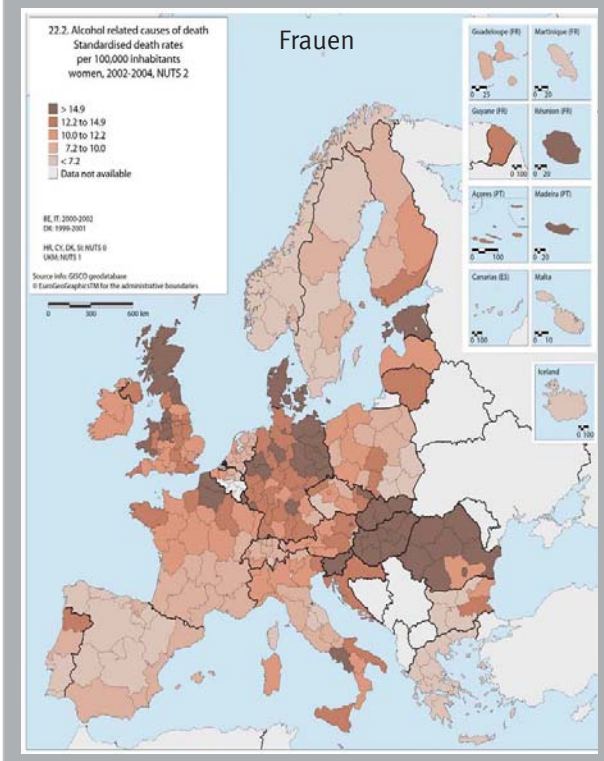
[1] Online unter: http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/5713707/KS-30-08-357-EN.PDF
Quelle: Eurostat – Atlas on mortality in the European Union 2009.

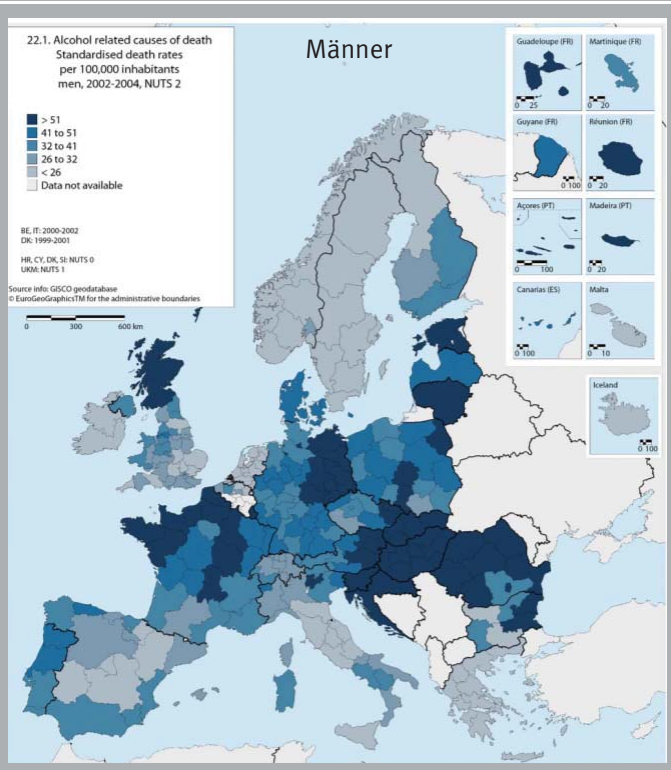
Exkurs 2: Alkoholverursachte Todesfälle

Nicht nur die Todesursachen sind unterschiedlich verteilt, sondern auch die Risikofaktoren des Lebensstils. So ergibt beispielsweise die Häufung alkoholverursachter Todesursachen bei beiden Geschlechtern in Schottland, Ostdeutschland, Dänemark, Estland, Slowakei, Slowenien, Ungarn und Rumänien zusammen mit den vergleichsweise niedrigen Inzidenzen in Norditalien, Schweden, Norwegen, Griechenland eine Fülle von Hinweisen über zugrundeliegende Risiko- und Protektivfaktoren der Alkoholkrankheit.

Die Fatalität – das spezifische Sterblichkeitsrisiko von Erkrankten – ist ein aussagekräftiger Indikator der medizinischen Versorgung eines Landes, einer Region, oder einer Versorgungseinrichtung.

Alkoholverursachte Todesfälle Europa NUTS 2: Frauen und Männer[2]





[2] Online unter: http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/5713707/KS-30-08-357-EN.PDF
Quelle: Eurostat – Atlas on mortality in the European Union 2009

Exkurs 3: Potenziell vermeidbare oder verringerbare Sterblichkeit

Die Verknüpfung von Befunden zur spezifischen Mortalität und Fatalität führt zur Idee vermeidbarer (avoidable) oder verringerbarer (amenable) Sterblichkeit (mortality).

Aus der Gesamtheit von Todesfällen einer Bevölkerung lassen sich solche bestimmen, die nach Stand der medizinischen Wissenschaft und der Qualität der gesundheitlichen Versorgung vermeidbar waren. Der Anteil solcher Todesfälle an allen Todesfällen kann als demografisches Qualitätsmaß für die Versorgung dieser Bevölkerung verwendet werden.

Aufbauend auf vorhandenen Forschungsergebnissen und administrativ definierten Qualitätsindikatoren in den USA, Schweden, Großbritannien, Kanada, der OECD schlug der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in seinem Sondergutachten 2012 zwei populationsbezogene Qualitätsindikatoren vor: (1) potenziell vermeidbare (avoidable) oder verringerbare (amenable mortality) Sterblichkeit als Qualitätsindikator für das Gesamtsystem, (2) und vermeidbare oder verringerbare Krankenhauseinweisungen als Indikator für die Qualität der ambulanten Versorgung insbesondere von chronischen Erkrankungen.

„Die Indikationen hinter der verringerbaren Sterblichkeit lassen sich in drei Kategorien unterteilen: Erstens Erkrankungen, die durch Primärprävention zu verhindern gewesen wären, wie beispielsweise Kinderkrankheiten, gegen die es Impfungen gibt. In die zweite Kategorie fallen Erkrankungen, deren Überlebenschancen durch Früherkennung und rechtzeitige Behandlung steigen können, wie Brustkrebs und Gebärmutterhalskrebs. Die letzte Kategorie bilden die Fälle, deren Sterblichkeitsraten durch verbesserte medizinische Behandlung gesenkt werden können, z. B. Bluthochdruck oder Sepsis. … Erhöhte Werte in einer Region sind nicht als direktes Maß der Qualität, sondern als Auffälligkeiten zu betrachten und sollten Anlass geben, über Strukturen und Abläufe nachzudenken und dabei insbesondere potenzielle Qualitätsverluste an den Schnittstellen zu verringern.“ (Siehe dazu http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=423 Rn 119 und 121).

In der Darstellung „Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede“ in Heft 52 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, herausgegeben vom Robert-Koch-Institut (Gaber & Wildner 2011) wird in Abschnitt 6.6 eine empirische Umsetzung für Deutschland versucht, wonach insgesamt nur 1 % aller Todesfälle in 2007 als vermeidbar eingestuft wurden, bei den Unter-65-Jährigen jedoch 9 % (Frauen) bzw. 6 % (Männer). Werden höhere Altersgrenzen gewählt, erhöht sich erwartungsgemäß der Anteil vermeidbarer oder verringerbarer Todesfälle.

Der Qualitätsindikator „Anteil vermeidbarer oder verringerbarer Mortalität“ wird für internationale Vergleiche im Quer- wie Längsschnitt (Mackenbach et al. 2013; Nolte & McKee 2011, 2012; Plug et al. 2012), für Vergleiche zwischen Bundesländern (Gaber und Wildner 2011, Tabelle 10) oder zwischen Bezirken von London (Lambeth Clinical Commissioning Group 2014) verwendet.