



BETEGSÉGEK HALÁLOZÁSI KOCKÁZATÁNAK ÉLETKORI FÜGGÉSÉRŐL

## Az élettartam ködös törvényszerűségei

A címben foglalt kérdéskör jelentősége és aktualitása biológiai, orvosi és demográfiai szempontból nyilvánvaló. Számos vizsgálat volt és van folyamatban a vonatkozó szabályszerűségek feltárására. Sugallhatja a cím, hogy elsősorban a kérdés humán vonatkozásaira gondolunk, így a kérdéskör a humán demográfia tárgykörébe sorolandó. Valóban, állat- és növényfajok legtöbbjének esetében a vizsgálatokhoz szükséges ismeretek nagyon nehezen szerezhetők be. Említhetjük egy ragadozó állatfaj valamely vadon élő populációjának betegségeire vonatkozóan az elpusztulási kockázatok életkori függésének kérdését. Ez esetben általában sem a rendelkezésre álló populáció mérete, sem az elpusztulás egyedi okának megállapíthatósága nem biztosított, és az egyedek elpusztuláskori életkorának adatolása is nagyon bizonytalan. Néhány növény- és állatfaj esetében azonban rendelkezésre állnak legalább redukált vizsgálati adatok. Mindenesetre nagy feladat vár a demográfiai ökológia kutatóira.

A halálozási kockázat életkori függésének megállapításához mindenekelőtt osszuk be a vizsgálandó populáció egyedeit egymást követő öt éves életkori intervallumokba. Egyszerűsítésként térjünk át az életkorról az utóbbit tartalmazó korintervallum sorszámára. Ha például a vizsgálat a 30 - 84 évesek populációjára terjed ki, akkor a [30-34), [35-39), ... , [80-84) év korintervallumnak megfelelő 1, 2, ..., 11 transzformált életkori értékekről van szó. Elvileg korrektebb eljárás volna az öt éves életkori intervallumok esetszámait öt évenként előrehaladó öt éves

korintervallumokban vizsgálni, azonban az ilyen, úgynevezett *kohortikus* vizsgálat meglehetősen nehézkes, és számos, nem részletezett járulékos nehézséggel kell számolni. Az egyes korintervallumokba eső személyek számát jelöljük a következőkben  $n_1, n_2, \dots, n_{11}$ -gyel. A korcsoporti osztályokban meghaltak számának jele legyen  $d_1, d_2, \dots, d_{11}$ . Ekkor az  $r_1 = d_1/n_1, r_2 = d_2/n_2, \dots, r_i = d_i/n_i, \dots, r_{11} = d_{11}/n_{11}$  hányados vagy halálozási ráta az  $i$  életkorban elhalás kockázatának egy elfogadható egyszerű becslése. Ne tévesszük szem elől, hogy itt a viszonyítási alap, az úgynevezett kockázati populáció

az adott korcsoportban élő összes egyed, nem pedig a korcsoportbeli összes meghaltaknak a száma. A halálzási kockázat életkori függését az  $r_i$  ( $i=1,\dots,11$ ) relatív gyakoriságok sorozatának vizsgálatára vezethetjük vissza.

Konkrét vizsgálatok első feltétele az, hogy kellő eset-számú és viszonylag megbízható statisztika álljon rendelkezésre. Hasonló statisztikák több évszázada készülnek a fejlettebb államokban. Már most megjegyzzük, hogy az *okok szerinti* halálzási statisztikák készítése sokkal nagyobb feladat.

Miután megteremtődött a szükséges korcsoporti halálzási arányszámok megállapításának a lehetősége (okok szerinti részletes felbontásról egyelőre nincs szó), egy alapvető és lényegében máig érvényes demográfiai megállapítás született. Mint azt Gompertz megállapította 1825-ben, a halálzási kockázat a 30. és 90. életév közötti életkori intervallumban férfiak és nők esetében egyaránt közel exponenciálisan növekszik. Azaz a halálzási kockázat és az életkor fenti jelölésével írható:

$$r_i \approx ae^{bi}$$

ahol  $e$  a természetes logaritmus alapszáma,  $i$  a korcsoporti sorszám mint fentebb 1, 2, ..., 11 és  $a, b$  a vizsgált populációra jellemző pozitív állandó. Kisebb módosításokkal

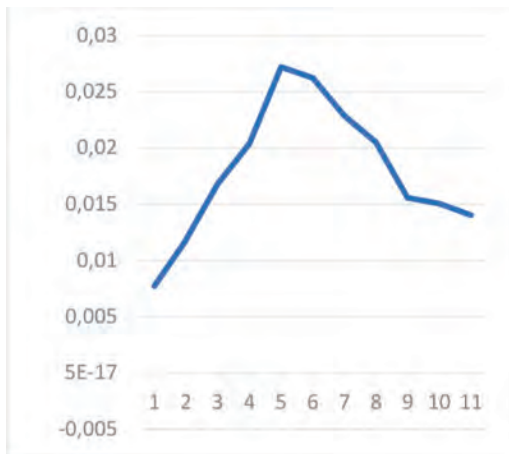
az összefüggés máig érvényesnek tekinthető. Állat- és növényfajok esetében szintén gyakran kimutatható az említett *Gompertz-törvény*, *Gompertz-modell* érvényessége. (Tudománytörténeti érdekességű a nagy csillagász, mellékesen demográfus Edmond Halley jóval korábbi egyszerű mortalitás-elemzése 1693-ból Breslaw (Wroclaw, Boroszló) városának egyfajta vitálstatisztikája alapján. Az elemzés mai szemmel nézve próbálkozásnak tekinthető, mert például abban a korban még a relatív gyakoriságokon alapuló gondolkodás sem nyert igazán polgárjogot.)

A Gompertz-modellnek mint széles körben érvényes törvényszerűségnek a magyarázatára számos próbálkozás történt. A szélesebb körű biológiai vonatkozásokkal kapcsolatban például Gavrilov és Gavrilova népszerű könyve ajánlható [1]. A valószínűségszámítási megalapozásnak pedig az *extrémérték-elmélet* alaptételei tekinthetők [2]. Másrészt megjegyzendő, hogy csecsemőkorban, gyermekkorban, fiatal felnőttkorban az okonkénti és a teljes halálzási ráta is gyorsan csökkenő tendenciájú.

Ha most adott statisztika esetében tájékozódni kívánunk az exponenciális kockázati növekedés érvényessége felől, akkor első közelítésként legegyszerűbb eljárás az  $r_i$  kockázati hányadosok logaritmusára térni és az életkorra utaló ( $i$  intervallum sorszám,  $\log r_i = (i, \log r_i)$ ) értékpárokat ábrázolni. Ha ugyanis megfelelő a fenti  $r_i \approx ae^{bi}$  közelítés, akkor hasonló

1. táblázat. Halálzási statisztikák. Az *obes* az elhízás (BNO E66) halálzási diagnózisra, *card* a kardiomiopátiára (BNO I42), *lung* a tüdő és a hörgők rosszindulatú daganataira (BNO C34) utal. A kockázati értékeket illetőleg például  $r_{obes,1} = 58/7490728 = 0,008$ ,  $r_{card,1} = 162/7490728 = 0,000216$ ,  $\log r_{lung,1} = \log (62 / 7490728) = -11,70$ . (USA 2000, fehér férfiak.)

korintervallum sorszáma ( $i$ )	$\log i$	korintervallum (év)	korintervallum egyedszáma (ezer)	elhízás halálzási egyedszám $d_{obes,i}$	$r_{obes,i}$	kardiomiopátia halálzási egyedszám $d_{card,i}$	$r_{card,i}$ ( $\times 10^4$ )	$\log r_{card,i}$	tüdő/hörgő daganat halálzási egyedszám $d_{lung,i}$	$\log r_{lung,i}$
1	0	30-34	7490728	58	0,008	162	0,22	-10,7	62	-11,7
2	0,69	35-39	8544270	101	0,012	253	0,3	-10,4	277	-10,34
3	1,1	40-44	8631912	145	0,017	425	0,49	-9,92	856	-9,22
4	1,39	45-49	7855623	160	0,02	521	0,66	-9,62	1950	-8,31
5	1,61	50-54	7023516	191	0,027	678	0,96	-9,25	3638	-7,57
6	1,79	55-59	5415680	142	0,026	730	1,35	-8,91	6271	-6,76
7	1,95	60-64	4292670	98	0,023	861	2,01	-8,51	8902	-6,18
8	2,08	65-69	3753923	77	0,021	1140	3,04	-8,1	12303	-5,72
9	2,2	70-74	3407201	67	0,016	1583	4,65	-7,67	15213	-5,41
10	2,3	75-79	2696297	45	0,015	1957	7,26	-7,23	14054	-5,26
11	2,4	80-84	1643745	23	0,013	1808	11	-6,81	9352	-5,17



1. ábra. Az elhízás (BNO E66) diagnózisra vonatkozó halálhálók kockázat életkori függése az 1. táblázat  $r_{\text{obes}, i}$  oszlop adatai alapján. USA 2000, fehér férfiak. A vízszintes tengelyen itt és a többi ábra esetében is a korcsoporti sorszám.

érvényes a  $\log r_i \approx \log a + bi$  közelítésre is (itt  $\log$  a természetes alapú logaritmus jele). Azaz az  $r_i$  kockázati hányados logaritmusai az  $i$  életkornak lineáris függvénye, így az  $(i, \log r_i) \approx (i, \log a + bi)$  pontok egyenes közelében helyezkednek el. Ez az alapja annak, hogy hasonló vizsgálatok során gyakran a „logaritmált grafikon”, más szóval *Gompertz-grafikon* egyenestől eltérő alakját, nevezetesen konvexitását vagy konkávitását szokták előtérbe helyezni [3]. (Azt azonban tudni kell, hogy ha például a logaritmált grafikon konkáv, abból nem következik az eredeti grafikon, esetünkben az eredeti kockázati grafikon konkávitása.)

A Gompertz-modell első számú konkurensa az eredetileg főként a műszaki megbízhatóság-elméletben alkalmazott *Weibull-modell* mint hatványfüggvény szerinti közelítés lehet, mely szerint széles életkori intervallumban

$$r_i \approx ci^d,$$

ahol  $c$  és  $d$  pozitív állandó. Ezen modell szerint tehát a halálhálók (műszaki objektumoknál meghibásodási) kockázat az  $i$  életkornak hatványfüggvénye [4]. Ha most itt az  $i$  sorszámok helyett is azok logaritmusaira térünk át és a  $(\log i, \log r_i) \approx (\log i, \log c + d \log i)$  pontpárok grafikonját szerkesztjük meg, akkor a Weibull-modellt kifejező formula szerinti jó közelítés esetében utóbbi grafikonnak a pontjai helyezkednek el egy egyenes közelében.

A Gompertz-modell és ritkábban a Weibull-modell esetenkénti jó alkalmazhatóságának lehetséges magyarázata a biológia napirenden lévő kérdése [5].

### Okok és életkor

A okok szerinti halálhálók kockázatának elemzéséhez megbízható halálhálók statisztikára, ezek létrehozására pedig nagy orvosi, demográfusi és informatikus

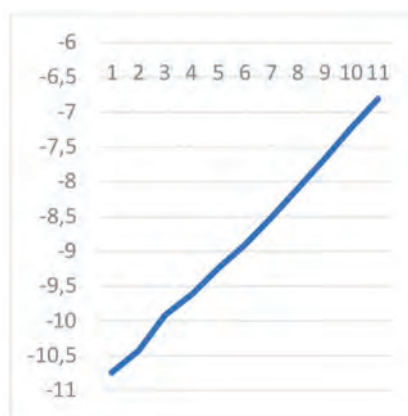
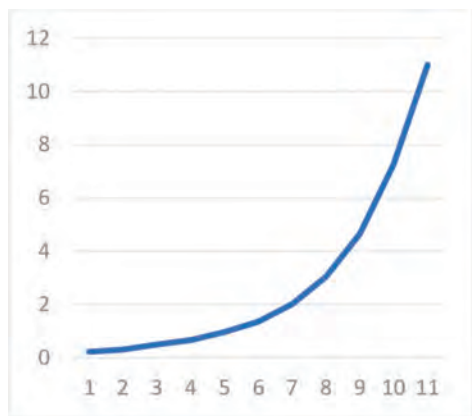
apparátusra van szükség. A használt halálhálók kategóriákat leggyakrabban a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) három kódjelű kategóriái képezik.

Az állatvilág és növényvilág fajainak esetében – mint említettük – hasonló statisztikák egyelőre csak szórványosan és részlegesen léteznek [1, 6, utóbbiban hivatkozás a vonatkozó tárgyú *The Encyclopedia of Ageing* c. műre]. Éppen ezért a rendelkezésre álló humán adatokat használják a statisztikusok. Tekintsünk egy rögzített  $j$  halálhálót. A korcsoporti osztályokban meghaltak számának jele a fentebbi jelöléseknek megfelelően legyen  $d_{j,1}, \dots, d_{j,11}$  (itt is az előbbi tizenegy korintervallumra gondolva). Ekkor az  $r_{j,1} = d_{j,1}/n_1, \dots, r_{j,11} = d_{j,11}/n_{11}$  hányadosok az  $i$  életkornak  $j$  betegségben meghaltaknak a korcsoporti összegyedszámra vonatkozó arányai, egyben a megfelelő kockázatok becslései. Tehát a  $j$  halálhálók szerinti halálhálók kockázat életkori függését az  $r_{j,i}$  ( $i=1, \dots, 11$ ) relatív gyakoriságok sorozatának vizsgálatára vezethetjük vissza. Példákat konkrét kockázati értékekre az 1. táblázatban láthatunk.

Elemi biológiai ismereteink alapján annyit megelőgezhetünk, hogy a halálhálók kockázat felnőttkorban nagy általánosságban és széles életkori szakaszban monoton növekedő. Mondhatók azonban a monotonitásra ellenpéldák, mint például a gonádokkal, másrészt számos anyagcserével kapcsolatos halálhálók. Példaként mutatjuk be az *elhízás* mint halálhálók (BNO E66) kockázatának belső maximummal rendelkező életkori grafikonját (1. ábra).

A halálhálók jelentős részében azonban a 30. életév feletti monoton kockázati növekedés valóban fennáll. Hogy aztán ez a kockázati növekedés tipikusan gyorsuló (2.a ábra), vagy lassuló, vagy éppen gyorsuló szakaszt lassuló szakasz követ, arra nézve nem létezik általános törvényszerűség.

Példaként vizsgáljuk meg az USA 2000-es évi halálhálók statisztikájának alapján a 30 – 84 év közötti fehér férfi populáció életkori halálhálók kockázatának függését egy gyakori halálhálók, a szívizom-elfajulás (kardiomiopátia, BNO I42) esetére. Az adatok forrása a National Center for Health Statistics, USA [7]. Az 1. táblázat tartalmazza az erre vonatkozó esetszámokat, melyek alapján számolhatók a megfelelő kockázati értékek. Utóbbiakat az életkori sorszámok függvényében ábrázolva jutunk a kardiomiopátia halálhálók kockázat életkori függését mutató grafikonhoz (2.a ábra). A grafikonon gyorsuló kockázati növekedést állapíthatunk meg, és például exponenciális növekedésre gondolhatunk. Ha most a logaritmált halálhálók kockázati értékeket is kiszámoljuk (1. táblázat) és utóbbiakat ábrázoljuk az életkor függvényében (2.b ábra), akkor azt állapíthatjuk meg, hogy az  $(i, \log r_{\text{card}, i})$  pontok széles életkori intervallumban valóban *nagyon közel fekszenek* egy egyeneshez [8]. Ez az eredeti kockázati értékek jó közelítéssel



2. ábra. A 2. típusú kardiomiopátia (I42) diagnózisra vonatkozó halálozási ráták és logaritmált halálozási ráták életkori függése (2.a, illetve 2.b ábra) az 1. táblázat adatai alapján, USA 2000, fehér férfiak.

exponenciális életkori növekedési ütemét jelzi, azaz  $r_{card,i} \approx a'e^{bi}$ , itt  $a' = a_{card}$  és  $b' = b_{card}$  okspecifikus paraméterek. A vizsgált statisztikai populáció igen jelentős variabilitása és számos egyéb bizonytalansági tényező miatt ilyen mértékű egyezést előzetesen alig remélhetnénk! Az említett bizonytalanság számos, igen jelentős tényezőtől ered. Kis kitérőként foglalkozunk ezekkel [9].

### Mi rejlik a bizonytalanság mögött?

- A vizsgált populáció genetikai, életmódbeli, egészségügyi ellátottságának nagyfokú variabilitása első helyen említendő. A kohortikus vizsgálat általában kényszerű mellőzése ezeket a problémákat még növeli.
- A diagnosztikai gyakorlat is jelentős területi és egyéb eltérésekkel terhelt. Számos betegség esetében gyakorlatilag immanens bizonytalansággal kell számolni többszörös betegségek esetében az alapbetegség (underlying cause) rögzítésének tekintetében.

- Számos betegség esetében a betegség manifesztációja és a halál időpontja közötti időtartam igen nagy, és nagyban függ az egészségügyi viszonyoknak a vizsgálati populáción belüli variabilitásától.

- Nem magától értetődő, hogy természetszerű-e az életkor lineáris skálázása.

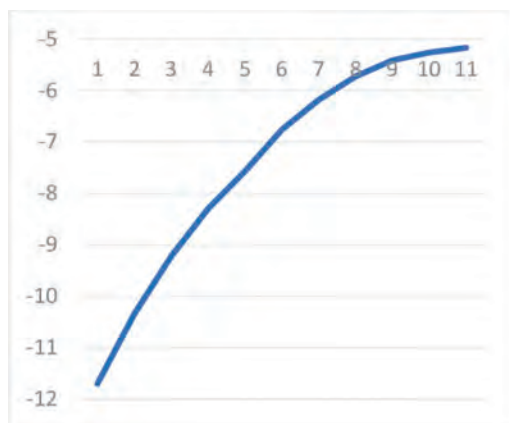
Mindezen súlyos szempontok egyikének–másikának említése sajnos még alapos elemzésekben is gyakorta hiányzik.

Más oldalról, a vizsgálatokat lendületben tartják a halálozási dinamika fentebb illusztrált vonásainak szinte rejtélyes szabályosságai.

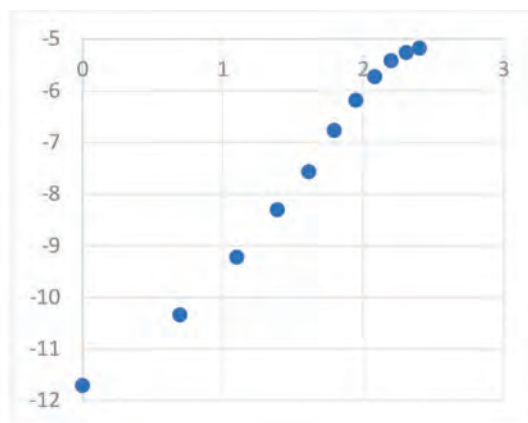
### Exponenciális növekedésű kockázat

Felvetődik a kérdés, mennyire általános a halálokok körében a (közelítőleg) exponenciális növekedésű halálozási kockázat. Készítsük el a logaritmált életkori kockázatok grafikonját például valamelyik daganatos

3. ábra. A tüdő és a hörgők rosszindulatú daganatos betegségei diagnózis (BNO C34) logaritmált halálozási ráták függése az életkortól (3.a ábra) és az életkor logaritmusától (3.b ábra). USA 2000, fehér férfiak.



a,



b,

betegségi halálokra, mondjuk a hörgő és a tüdők rosszindulatú daganatos halálói diagnózisára (BNO C34) vonatkozóan a fenti statisztika alapján. Az egyes-közelség kizárható, mert fokozatosan csökkenő meredekségű monoton növekedő, azaz konkáv grafikonhoz jutunk (3.a ábra).

Teszteljük a hatványfüggvény szerinti összefüggést oly módon, hogy az életkori  $i$  értékek *logaritmusának* a függvényében ábrázoljuk a  $\log r_{lung, i}$  pontokat. Azt tapasztaljuk (3.b ábra), hogy ebben az ábrázolásban a  $\log r_{lung, i}$  értékek gyorsulva majd csökkenve növekednek, azaz szigmoid grafikonról van szó. Ezek szerint a Weibull-modell sem használható az adott esetben. Nagyszámú vizsgált halálok



esetében is ritka a Weibull-modell jó alkalmazhatósága. Ezek szerint célszerűbb a halálói kockázat életkori függésének minősítésekor eleve a logaritmált kockázati grafikon aritmetikus skála melletti alakjának, azaz a Gompertz-grafikon alakjának a megfigyelésre szorítózkodni és a grafikon-alakot nem a Gompertz-modell alkalmazhatóságára vonatkoztatni.

A fent tárgyalt két halálok esete persze csak kiragadott, bár tipikus példa. Korábbi vizsgálataink kibővítéseképpen [10] száznál több háromjegyű halálokra vonatkozó logaritmált kockázati grafikon megvizsgálva, vizuális benyomás alapján a Gompertz-grafikonokkal kapcsolatban a következőket állapíthatjuk meg: a többé-kevésbé exponenciális kockázati növekedés általánosan elterjedt. Ugyanakkor valamelyes, a felső korcsoportokban jelentkező konkávítás majdnem általános. Ezt a jelenséget, vagyis az adott halálói kockázat csökkenő ütemű növekedésének jelét (*decelerációt*), mely 85 éves életkor felett tovább fokozódik, számos közleményben tárgyalja a szakirodalom (daganatos betegségek vonatkozásában [11]). Megjegyzendő, hogy a teljes mortalitás

esetére a deceleráció hiányára is ismertek adatok [12]. Más oldalról az exponenciálisnál nagyobb kockázati növekedés — logaritmált kockázati ráták esetében lineárisnál nagyobb kockázati növekedés viszont ritka. Ugyanakkor a daganatos betegségek esetében viszont általános, hogy a Gompertz-grafikon konkáv, azaz fennáll az említett deceleráció.

A népszerűsítő természettudományos szakirodalomban viszonylag ritkán bemutatott demográfiai, epidemiológiai és egyben biológiai jelenségkör néhány figyelemreméltó kérdését kívántam ismertetni. Mindenesetre a halálói kockázat életkori függését illetően sok a megválaszolatlan kérdés. Például „pontszerű” patológikus elváltozások megjelenésének, adott betegség manifesztálódásának életkori függése egyaránt vizsgálatok tárgya lehet [13]. Egészen más fajta, jól ismert problémát vet fel adott betegség halálókkénti megjelölése más betegségek jelenlétében. És minden felvetés újabbakat generál. Mindezzel szemben gyakran ott áll egyes halálokok életkori függésének szinte mérnöki szabályossága! Mindeközben ne feledkezzünk meg a kérdéskör feltáratlan biológiai jelentőségéről sem.

IZSÁK JÁNOS

#### IRODALOM

- Gavrilov, L.A. and Gavrilova, N.S. (1991) *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*. Harwood Academic Publishers, New York
- Barlow, R. and Proschan, F. (1975) *Reliability and Life Testing: Probability Models*. Chapter 8. Holt, Rinehart, Winston, New York
- Horiuchi, S. and Wilmoth, J.R. (1997) Age patterns of the life table aging rate for major causes of death in Japan, 1951-1990. *Journal of Gerontology*, 52A (1) B67-B77.
- Juckett, D.A. and Rosenberg, B. (1993) Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mechanisms of Ageing and Development* 69: 1-31.
- Ricklefs, R.E. and Scheuerlein, A. (2002) Biological implications of the Weibull and Gompertz models of aging. *Journal of Gerontology* 57A (2): B69-B76.
- Gavrilov, L.A. and Gavrilova, N.S. (2006) Reliability theory of aging and longevity in: *Handbook of the Biology of Aging*, eds. Masoro E.J. and Austad S.N., sixth edition, Elsevier Academic Press, Chapter 1.
- [http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality\\_tables.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_tables.htm)
- Riggs, J.E. (1991) Longitudinal Gompertzian analysis of ischemic heart disease mortality in the U.S., 1962-1986: A method of demonstrating the deterministic dynamics describing its decline. *Mechanisms of Ageing and Development* 57: 1-14.
- Pedersen, J.K., Engholm, G., Skytthe, A. and Christensen, K. (2016) Cancer and Aging: Epidemiology and methodological challenges. *Acta Oncologica* 55 (Suppl 1): 7-12.
- Izsák, J. (1983) Distribution of the parameters of the Gompertz and Weibull functions fitted to the death rates. *Anthropológiai Közlemények* 27: 129-137.
- Harding, A.P., Pompei, F. and Wilson, R. (2012) Peak and decline in cancer incidence, mortality and prevalence at old ages. *Cancer* 118 (5): 1371-1386.
- Gavrilov, L.A. and Gavrilova, N.S. (2015) Biodemography of old-age mortality in humans and rodents. *Journal of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*
- Niccoli, T. and Partridge, L. (2012) Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology* 22: R741-R752.