

Overlevelses- og forløpsanalyse: Det tematiske området Norevent

Odd O. Aalen¹, Tron Anders Moger¹, Ellen J. Amundsen², Solve Sæbø³ og Harald Weedon-Fekjær⁴

1) Seksjon for medisinsk statistikk, Universitetet i Oslo, P.b. 1122 Blindern, 0317 Oslo

2) Statens institutt for rusmiddelforskning – SIRUS, P.b. 565 Sentrum, 0105 Oslo

3) IKBM, P.b. 5003, Norges Landbrukshøgskole, 1432 Ås

4) Krefregistret – Institute of Population-Based Cancer Research, Montebello, 0310 Oslo

Korrespondanse: o.o.aalen@basalmed.uio.no

SAMMENDRAG

Det gis en kort introduksjon til feltet forløpsanalyse, og til arbeidet i det tematiske området Norevent: <http://www.med.uio.no/imb/stat/norevent>.

Aalen OO, Moger TA, Amundsen E, Sæbø S, Weedon-Fekjær H. **Survival and event history analysis: The thematic research area Norevent.** *Nor J Epidemiol* 2003; 13 (2): 233-238.

ENGLISH SUMMARY

Survival- and event history analysis is a major research area in medical statistics. One of the breakthroughs in this area was the Cox regression model which had immense practical importance in medical statistics, as well as putting survival analysis on a more advanced mathematical footing. In the thematic research area Norevent (<http://www.med.uio.no/imb/stat/norevent/>) we are doing extensive research in this and related areas of event history analysis.

INTRODUKSJON

Epidemiologi er et fag der statistikk spiller en meget stor rolle. Den noe ambisiøse tanken er at man skal få kunnskap om hvordan sykdom kan forebygges simpelthen ved statistisk analyse av sykdommens utbredelse i forskjellige risikogrupper. Ved en serie med smarte designs skal man kunne rendyrke problemstillinger og dermed kunne skaffe pålitelig kunnskap.

I den klassiske epidemiologi beskriver man forekomst av sykdom. For å si det litt forenklet, så teller man sykdomstilfelle i forskjellige risikogrupper, sammenlikner forekomstene, og relaterer dem kanskje til kovariater. Ofte er det ikke tilstrekkelig å telle forekomstene, men man vil også være interessert i å studere *når* hendelser skjer. Dette tidsaspektet kompliserer, både for design av studier og for valg av hensiktsmessig statistisk modell. Ofte vil hver person gjennomgå et forløp av flere hendelser og den statistiske metodikken som håndterer dette kaller man *forløpsanalyse*.

Fokuserer man kun på tiden frem til én bestemt hendelse for hver person, snakker man om *overlevelsesanalyse*. Grunnen til denne betegnelsen er at de første metodene ble utviklet for å analysere dødelighet. De samme metodene kan brukes for å analysere tiden frem til en hvilken som helst hendelse man er interessert i, det være seg alder ved hjerteinfarkt, eller varigheten av et ekteskap frem til eventuelt skilsmisse, eller

noe annet. Overlevelsesanalysen er delområde av forløpsanalysen.

De statistiske metoder innen overlevelsesanalysen har gamle røtter. De går tilbake til 1700-tallet da de første livsforsikringsselskaper startet opp. Skulle man drive en slik virksomhet på en profitabel måte, så måtte man vite noe om folks risiko for å dø, og de første dødelighetstabeller ble derfor konstruert. De moderne overlevelseskurver, eller Kaplan-Meier-kurver, som man idag støter på overalt i medisinske tidsskrifter er basert på akkurat samme idé som de første famlende dødelighetstabeller fra 1700-tallet.

Aktuarene ga også senere viktige bidrag til utviklingen av feltet, men den store utviklingen av overlevelsesanalysen kom etter Den annen verdenskrig. Pådriveren var særlig de kliniske prøvningene innen kreftbehandling der det ble påtrengende nødvendig å kunne analysere pasientenes levetider på en pålitelig måte. Å tegne overlevelseskurver var vel og bra, men hvordan sammenlikner man dem når pasientgruppene kanskje skiller seg ad på en rekke faktorer? Kort sagt: Hvordan justere overlevelse for "confounding"? I epidemiologien drev man med sin direkte og indirekte justering, men dette var tungvint og kunne ikke håndtere mange variable av gangen.

Det store gjennombruddet var David Cox sin regresjonsmodell fra 1972. Plutselig hadde man et verktøy til å justere sammenlikning av overlevelseskurver for

en rekke forskjellige faktorer. Metoden ble en kjempesuksess. David Cox ble til Sir David, han ble i 1990 belønnet med Kettering-prisen for "the most outstanding recent contribution to the diagnosis or treatment of cancer". Artikkelen til Cox er en av de mest siterte i medisinsk litteratur (hele 17 938 referanser per oktober 2003). Cox-modellen har også hatt en meget stor betydning i epidemiologi.

Med Cox-modellen kom også en hevning av det matematiske nivået i den statistiske metodikken i overlevelsesanalysen. En gjennomgripende forståelse av Cox-modellen er ikke så enkel å oppnå. Denne matematiseringen av statistikk-faget er forøvrig et gjennomgående trekk i de siste tiårs utvikling. Mange av de nye verdifulle metodene i statistikk er kompliserte i sin struktur og dyp innsikt i dem kan bare vinnes via en grundig matematisk skoloring. Heldigvis er utdannelsen av statistikere, også i Norge, basert på et godt matematisk grunnlag. En god del av disse statistikerne går inn i medisinsk forskning og bidrar til å opprettholde et godt nivå på den statistiske metodikk som benyttes i medisinske forskningsprosjekter.

En betydelig anerkjennelse til statistikkfagets betydning i medisinen ble gitt ved årtusenskiftet av *New England Journal of Medicine*. I en lederartikkel i første nummer i år 2000 (1) ble det gitt en oversikt over de 11 "most important medical developments of the past millennium". Et av disse elleve områdene var "Application of Statistics to Medicine" som ble satt på linje med de store temaer, som for eksempel "Elucidation of Human Anatomy and Physiology". Særlig stor vekt ble det lagt på statistikkens betydning i epidemiologi og kliniske prøvninger, og Cox-modellen ble nevnt som et av de store gjennombrudd.

FORLØPSANALYSE I NORGE

I Oslo er det lange tradisjoner i statistisk metodeforskning innen overlevelses- og forløpsanalyse. Dette går tilbake til grunnleggeren av det norske statistikkfaget, professor Erling Sverdrup, som i 1965 skrev en artikkel motivert i en medisinsk studie der han presenterte matematiske analysemodeller for forløpsanalyse. Senere har en rekke norske statistikere arbeidet videre på dette feltet, og norske bidrag, bl.a. den såkalte telleprosess-teorien har fått betydelig internasjonal anerkjennelse og spiller blant annet en sentral rolle i de nyere lærebøkene på feltet.

Ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo er det etablert et prioritert tematisk område innen forløps- og overlevelsesanalyse, med betegnelsen Norevent, se nettsiden: <http://www.med.uio.no/imb/stat/norevent/>. Hensikten er både å utvikle nye metoder og å fremme bruken av etablert metodikk. Norevent representerer en samordning og styrking av en vesentlig del av det biostatistiske fagmiljø i Oslo-området. Deltagerne kommer fra mange steder: Seksjon for medisinsk statistikk, Matematisk institutt og Institutt for informatikk, alle ved Universitetet i Oslo; videre fra

Kreftregisteret, Folkehelseinstituttet og andre miljøer. Det er også et bredt internasjonalt kontaktnett.

Et hovedformål med Norevent er å styrke rekrutteringen av yngre forskere inn på fagfeltet. Slik rekruttering forutsetter blant annet et godt fagmiljø. Aktivitetene til Norevent består av jevnlig møter for å diskutere pågående forskningsprosjekter, årlige dagskonferanser ("Lysebumøtet") med inviterte gjester fra inn- og utland, arrangement av internasjonale "workshops" og "research kitchens" (intensive møter for små grupper av forskere).

I Norevent arbeides det med en rekke forskjellige forskningstemaer, og vi skal se på noen få av disse forskningsområdene. De personer som arbeider på de forskjellige feltene, samt nærmere detaljer kan man finne ved å gå inn på nettsidene ovenfor.

Fra høsten 2003 er forøvrig statistisk analyse av mikromatrisedata et nytt arbeidsområde i Norevent. En ser i økende grad at slike data kobles til studier av forløp, f.eks. at en studerer hvorledes pasienters prognoser påvirkes av genekspressjon. Dette reiser en rekke nye statistiske problemstillinger, ikke minst knyttet til den enorme mengden av data en får fra mikromatriseanalyser.

REGRESJONSMETODER – EN VIDEREFØRING AV COX'S IDÉER

Regresjonsmetodikk utgjør et sentralt statistisk verktøy i forløpsanalyse. Ønsket er å besvare spørsmål av typen: Hva karakteriserer pasienter med god overlevelse? Hvilke faktorer påvirker risiko for å få kreft eller andre sykdommer? Prototypen på statistisk metodikk på dette feltet er Cox-analyse. Det er imidlertid stort behov for videreutvikling av metodene, bl.a. av følgende grunner:

- Forutsetningene for Cox-analyse, f.eks. det teknisk viktige kravet om proporsjonale hasardfunksjoner, er ofte ikke oppfylt. I økende grad er man blitt klar over at også andre typer metoder må benyttes. Ofte er regresjonsanalysen avgjørende for de konklusjoner som trekkes fra studien og man bør ikke la alt stå og falle med én metode. Innen rammen av Norevent utvikles det nye metodikker. En er fokusert på additive modeller, der det også er utviklet en egen programpakke, Addreg, som er distribuert internasjonalt. En annen metodikk er basert på at forløpet modelleres som en stokastisk prosess, og at begivenheter svarer til at prosessen krysser visse grenser.
- I økende grad finner man ut at regresjonsanalysen må ta hensyn til andre data enn bare de som vedrører overlevelse, eller overgang mellom forskjellige tilstander. F.eks. vil man gjerne måle viktige parametre gjentatte ganger hos pasienter, og det er nødvendig å inkorporere disse målingene med levetidsdataene. Det foregår en betydelig internasjonal metodeutvikling på dette feltet som Norevent deltar aktivt i.

MARKOVMODELLER – EN INTEGRERT ANALYSE AV FORLØP

Når man ønsker å gi prognoser for f.eks. kreftpasienter er det ofte behov for å beregne sannsynligheter for sammensatte begivenheter. Man kan for eksempel ønske å estimere sannsynligheten for at pasienten lever i minst fem år og er i remisjon i minst fire av disse. Videre vil en ønske å oppdatere prognosen med visse mellomrom ut fra det som skjer med pasienten. Beregninger som dette skjer gjerne ved å benytte såkalte Markov-modeller. Betegnelsen "Markov-modell" peker hen på en matematisk antagelse om "mangel på hukommelse" i prosessen. Dette vil si at sannsynligheten for å gå videre fra en bestemt tilstand er uavhengig av den tidligere utvikling. Denne forenklingen muliggjør beregninger som ellers ville være vanskelige, og det er svært vanlig å gjøre en slik forutsetning i praksis. Det finnes svært mye sannsynlighetsteori knyttet til Markov-modeller og bruken av disse og beslektede modeller er et forskningstema i Norevent.

FRAILITY, OG NOBELPRISEN I ØKONOMI

Et annet aktuelt tema er det som ofte omtales som "frailty"-metoder. En tenker seg her at de enkelte individer har ulik sårbarhet (på engelsk "frailty"). Noen har stor risiko for å utvikle en sykdom, mens andre har liten risiko. Noen har stor sjanse for å overleve sykdommen, mens andre har liten sjanse. Variasjonen i sårbarhet kan skyldes genetiske forhold eller andre omstendigheter. Noe av variasjonen vil være kjent fordi den kommer frem i målte størrelser. Hvis man for eksempel måler blodtrykket vil dette være en kjent "kovariat" i studien som påvirker risiko for hjerte- og karsykdom. Men slik risiko vil også være avhengig av mange faktorer som er ukjente. Noen kunne i prinsippet vært målt, men det er kanskje ikke gjort i den aktuelle studien. Andre forhold kan det være umulig å måle med eksisterende kunnskap eller teknologi. Denne ukjente variasjonen er det vi betegner med frailty, ofte også kalt uobservert heterogenitet.

En grunn til oppmerksomheten om slik ukjent heterogenitet, er at den kan lede til artifakter. Et standard eksempel er den såkalte "syv-årskrisen" i ekteskap. I Figur 1 er det vist skilsmisserater for ekteskap, og en ser at de alle når en topp rundt 5-6-årsalderen. Slike toppene er opphavet til myten om syvårskrisen, selv om toppene her er noe tidligere enn 7 år. I virkeligheten er disse toppene rene artifakter, og skyldes det forhold at noen ekteskap vil ha større risiko for å ende i skilsmisse enn andre av mange forskjellige årsaker. De med størst risiko vil bli skilt først, og de resterende har mindre risiko og man får fallende rater. Dette er altså en ren seleksjonseffekt.

Slike seleksjonseffekter kan gi en rekke overraskende og til dels dramatiske utslag, og blant annet forstyrre relative risikoer, og dette er et viktig forskningstema i forløpsanalysen. I tillegg benyttes frailty-

modeller som en sentral metodikk i analyse av levetidsdata der en ser på assosiasjoner innen familier, dette gjøres også i Norevent.

Det er interessant å merke seg at begrepet uobservert heterogenitet, eller frailty, også er tungt inne i faget økonomi, og til og med har vært involvert i en Nobelpris. Faktisk ble Nobelprisen i økonomi for år 2000 delt mellom James J. Heckman og Daniel L. McFadden. Et av Heckmans viktige bidrag er nettopp matematisk teori for uobservert heterogenitet eller frailty (selv om økonomene ikke bruker denne betegnelsen), og dette var også et av temaene for hans Nobel-forelesning. Heckman har også skrevet en interessant artikkel om dette i en medisinsk setting (2) hvor det fremgår at hans teori er parallell til den som studeres innen medisinsk statistikk.

KAUSALITET – DYNAMISK FORLØPSANALYSE

Det man egentlig ønsker i epidemiologien er å trekke slutninger om årsakssammenheng. De statistiske analyser og data skal spille en sentral rolle i disse slutningene. Fra statistisk hold har det alltid vært en skepsis overfor denne ambisjonen. Grunnleggeren av moderne statistikk, R.A. Fisher, nektet lenge å tro på årsakssammenhengen mellom røyking og lungkreft fordi han så lett kunne se hvordan forskjellige "confounding factors" kunne forstyrre resultatet. Nylig har man likevel sett en reorientering i statistiske miljøer mot de muligheter som ligger i å finne kausal-sammenhenger ved statistiske analyser. Det er vokst frem skoler i "Causal analysis" som ønsker å vektlegge hvordan man statistisk skal gå frem for å sikre mer pålitelige slutninger om årsakssammenheng. Det hevdes at validiteten her kan bli større enn den tradisjonelt har vært i bruk av statistikk i epidemiologien. En utmerket introduksjon er Judea Pearls bok om statistisk analyse av kausalitet (3). Denne gir også en spennende historisk gjennomgang av temaet.

Norway: Rates of divorce for couples married in 1960, 1970 and 1980



Figur 1. Skilsmisserater i Norge for ekteskap inngått i 1960, 1970 og 1980. Data fra Statistisk sentralbyrå.

Disse metodikkene har nær tilknytning til forløpsanalyse. Et av de interessante kausalitetsbegrepene i statistikken, definert for Markov-modeller, kommer fra den norske statistikeren Tore Schweder (4). Dette er igjen nær forbundet med begrepet Granger-kausaltet (5) som spiller en fundamental rolle i økonometrien. Dette begrepet er knyttet til å studere hvorledes to eller flere prosesser påvirker hverandre: hvordan er endringen i en prosess påvirket av det som tidligere har skjedd i den samme prosessen og i andre prosesser.

Det er av stor interesse å se hvordan kausalitetsbegreper fra andre felter kan være av interesse i medisinen. I Norevent arbeides det i tillegg med å knytte forløpsanalyse sammen med velkjente metoder som stianalyse og dermed få et klarere bilde av kausal-sammenhengene.

OMTALE AV NOEN KONKRETE PROSJEKTER I NOREVENT

I Norevent arbeides det med en serie prosjekter. Mange av dem er ren metodeutvikling og lar seg ikke presentere uten at leserne først må sette seg inn i det nødvendige matematiske grunnlag. Vi vil derfor ikke si noe om disse metodeprosjektene her, utover den summariske omtalen av enkelte temaer som er gitt ovenfor.

I tillegg har vi i Norevent en serie anvendte prosjekter. Disse har gjerne ofte også komponenter av ny metodeutvikling i seg fordi det svært ofte foreligger begrenset med statistisk metodikk til å utføre nødvendige analyser. Vi har valgt å gi korte presentasjoner av fire av disse prosjektene.

Markov-modellering av veksthastigheten til kreftsvulster (Weedon-Fekjær, Tretli m.fl.)

Kunnskap om veksthastigheten til kreftsvulster er av stor betydning, både i forbindelse med evaluering av screening, utarbeiding av "optimale" screeningstrategier og i forbindelse med design av epidemiologiske studier. Et typisk spørsmål i forbindelse med screening vil være hvor mange av de screenede diagnostiserte som i praksis hadde dødd før de ville fått diagnosen på grunnlag av kliniske symptomer (noe som kan tolkes som et mål på overdiagnostikk). Dette vil særlig være avhengig av to variable, nemlig dødeligheten i den gitte aldersgruppen, og tiden svulsten bruker på å vokse fra screening-dedikerbar størrelse til klinisk symptomstørrelse. Ved å kombinere dødelighetstabeller med gode mål på veksthastigheten, vil vi på denne måten kunne få svar på et av de sentrale spørsmålene rundt screening.

Tross behovet for god informasjon om veksthastigheten til brystkreftsvulster, finnes det bare et fåtall kliniske studier av veksthastigheten. Dette skyldes at alle diagnostiserte brystkrefttilfeller i praksis må behandles av etiske/medisinske grunner, og spørsmålet blir da om vi kan estimere vekstraten på andre måter.

Når vi innfører screening, vil vi se et markant høyere nivå av krefttilfeller under selve screeningen, etterfulgt av "en bølgedal" med færre tilfeller etter at screeningrunden er avsluttet, siden en rekke tilfeller er flyttet frem i tid og allerede oppdaget på screeningen. Fasingen til insidenskurven vil i praksis avhenge sterkt av vekstraten til kreftsvulstene. Vokser svulstene sakte, vil vi ha en lang periode hvor kreftsvulstene kan oppdages på screening, og følgelig vil vi forvente at det oppdages mange under screeningen. Tilsvarende vil vi også forvente en stor "bølgedal" i etterkant av screeningen, som vil vare i flere år etter at screeningen er avsluttet. På den andre siden vil raske vekstrater knapt gi funn på screening og en insidens som fort vil returnere til normalt nivå etter avsluttet screening.

Tabar, Duffy, Chen m.fl. har i en rekke artikler (6,7) kombinert svenske screeningdata med en Markovmodell som modellerer overgangene fra "Ingen synlig kreftsvulst", til "Kreftsvulst synlig på screening, men uten kliniske symptomer", og videre til "Kreftsvulst med kliniske symptomer". På denne måten har de kunnet estimere gjennomsnittlig tid fra en svulst er synlig på screening til den ville blitt klinisk diagnostiserbar (også kalt "mean sojourn time" / "MST"). Dette har igjen gitt nyttig informasjon om hvorfor screening (trolig) ikke virker like godt på yngre aldersgrupper. En ting er at svulster er vanskeligere å se på mamмоgrafi, men i tillegg viser beregningen at svulstene vokser betydelig fortere hos yngre kvinner og Tabar et al. anbefaler derfor ekstra hyppige screeninger for yngre kvinner.

Markov-modeller (se omtale tidligere i artikkelen) har i praksis vist seg svært nyttige til å anslå veksthastigheten til brystkreftsvulster, men problemet med dagens metoder er at de ikke åpner for heterogenitet i befolkningen og låser variasjonen til å ha et gitt forhold til gjennomsnittet. I tillegg er det tekniske svakheter ved Markov-antagelsen. Med bakgrunn i dette, arbeides det nå i Norevent-gruppen (på Kreftregisteret) med mer biologisk relevante metoder som også kan estimere variasjonen i veksthastighet mellom individer.

Prognose og insidens av HIV-infeksjon (Amundsen m.fl.)

HIV-epidemien har vært en av de store utfordringer til utvikling av ny statistisk metodikk i de siste par ti-årene. Klassiske epidemiologiske metoder kunne ikke håndtere de nye utfordringer med en sykdom som kanskje viste seg først mange år etter at smitten var skjedd. Hvordan estimere insidens av nye HIV-tilfelle når disse ikke ble observert? De såkalte mørketall for udiagnostisert HIV-smittede var det svært vanskelig å anslå. En av de store landevinninger var utviklingen av såkalt "back-calculation" som tillot en å regne tilbake fra AIDS-tilfelle til HIV-smitte. Deltagere i Norevent har arbeidet med utvikling av Markov-metoder for å utføre back-calculation. Vi har benyttet forløpsmodeller, empiri over fordelingen av tid fra HIV til AIDS,

samt registerdata for HIV og AIDS, og brukt dette til å beregne hvordan den egentlige epidemiutviklingen i Norge må ha sett ut (8). Ideen bygget på å beregne hvor mange som må ha blitt smittet per år (halvår/kvartal) fra begynnelsen av 80-tallet for at vi skal kunne observere det faktiske antall personer som ble registrert på et senere tidspunkt med HIV og AIDS.

Vi har også utført en analyse av effekt av behandling blant alle HIV-diagnostiserte i Norge (9) ved hjelp av Cox-regresjon. De nye effektive behandlingsformer som utsatte AIDS ble introdusert i Norge i august 1996. Det ble derfor laget forklaringsvariabel som fanget opp når personer passerte august 1996. Alder ved smittetidspunkt var en annen viktig forklaringsvariabel som det måtte kontrolleres for i analysen. Selv uten noen klinisk behandlingsinformasjon om den enkelte HIV-diagnostiserte kunne det dokumenteres endring i hazardrate for AIDS ved passering av august 1996.

Frailtymodeller for testikkelkreft (Moger m.fl.)

For de fleste kreftformer er det slik at risikoen for å få sykdommen øker ganske jevnt og trutt med alderen. Testikkelkreft er et markert unntak fra denne regelen. Denne sykdommen opptrer hyppigst hos unge menn, rundt 30 år, og risikoen avtar så med alderen (11). Slike forløp vil vanligvis tyde på at det er en gruppe personer som har langt større risiko enn de andre. Når et flertall i høyrisiko-gruppen har fått kreft, vil risikoen falle simpelthen fordi det blir en stadig mindre andel som har noe særlig risiko. Dette er et typisk eksempel på en frailty-effekt.

For testikkelkreft er det biologiske teorier som kan forklare hvorfor det er en gruppe med særlig høy risiko. Man tror at stoffer som er beslektet med hormonet østrogen (de såkalte østrogen-hermere) og som kan forekomme som forurensning i miljøet, kan skade guttefostre og gi risiko for testikkelkreft (12). Denne hypotesen kan også bidra til å forklare et annet slående trekk ved risikoen for testikkelkreft, nemlig den kraftige økningen som det har vært over de siste 50 år. Sykdommen er i dag langt vanligere enn den var i tidligere tider og insidensen vokser stadig. Det er også en sterk familiær opphopning av sykdommen.

Statistisk modellering av disse forholdene er tema for Mogers doktorarbeid. En spesiell statistisk modell er utviklet og studert i detalj. Modellen brukes blant annet til å studere forekomst av testikkelkreft blant brødre i familier hvor ett medlem er behandlet for sykdommen ved Radiumhospitalet i løpet av en 10-årsperiode (13). Et særlig problem er knyttet til "ascertainment", det vil si at bare familier som har minst et sykdomstilfelle blir tatt med i studien. Dette skaper skjevhet i estimatene, og har blitt forholdsvis lite studert i litteraturen i sammenheng med frailty-modeller. Det har vært vanlig å se bort fra denne skjevheten ved analyse av slike data. Vi beskriver en metode for å justere for skjevheten, og forskjellen mellom estimer fra en justert og en vanlig likelihoodfunksjon blir

undersøkt. Ved hjelp av modellen kan man beskrive hvordan risikoen for testikkelkreft er fordelt over brøreflokker. Resultatet er en svært skjev fordeling av risikoen for testikkelkreft. Den relative risikoen for at brødre av testikkelkreftpasienter skal få sykdommen selv, estimeres til 7,4. Estimaten svarer det som er funnet i andre artikler, hvor man har brukt andre analysemetoder.

Vi sammenlikner også forskjellige aspekter ved forekomst av testikkelkreft i Norge og Danmark på 1900-tallet, som f.eks. forskjell i forekomst mellom de to landene, at forekomsten sank under andre verdenskrig, og økningen i forekomst utover 1900-tallet (14). I tillegg brukes modellen til å predikere utviklingen av antall testikkelkreft-tilfeller i Norge og Danmark fram til år 2030.

Mastitt hos storfe (Sæbo m.fl.)

Jurbetennelse (Mastitt) hos storfe er en infeksøs sykdom av stor økonomisk betydning. Målrettede seleksjonsprogrammer mhp. økt melkeytelse har i årenes løp hatt en økning i mastitt-frekvens som en uønsket sideeffekt. Forskningsprosjektet *Frisk Ku* har siden 1999 vært et samarbeidsprosjekt mellom Veterinærhøgskolen og Norges Landbrukshøgskole, og en av deloppgavene for dette prosjektet var å studere mastitt-resistens hos Norsk Rødt Fe (NRF) ved hjelp av forløpsanalysemetodikk.

Det ble valgt å bruke en ny modell basert på stokastiske prosesser som tilnærming til sykdomsutvikling. En tenker seg da at det enkelte individ beveger seg i et kontinuerlig tilstandsrom med tanke på utviklingen av mastitt, et slags helserom. Dersom prosessen når en viss grense, svarer dette til et sykdomsutbrudd. Utallige faktorer virker inn på hvordan denne helseprosessen utvikler seg. Mange av disse faktorene er uobserverbare, og den samlede effekten av disse antas å ligge i den normalfordelte støyen til prosessen. Andre faktorer er observerbare og effekten av disse inkluderes i analysene ved å la prosessen ha en "drift" i helserommet som avhenger av disse faktorene. Enkelte individer kan for eksempel ha raskere utvikling mot sykdom enn andre.

Risikoen for mastitt er rimelig konstant gjennom hele laktasjonsperioden bortsett fra en kraftig forhøyet risiko i noen dager rundt kalvingstidspunktet. Nedsatt sykdomsresistens i denne perioden skyldes bl.a. at kua gjennomgår en del fysiologiske forandringer, opplever økt stress og starter opp melkeproduksjonen. For å ta hensyn til et såpass sammensatt risikobilde, ble en modell med to konkurrerende underliggende prosesser antatt, en svarende til kalvingsrelaterte sykdomsårsaker og en annen svarende til andre mer generelle årsaker (10).

Et individs motstandsdyktighet mot mastitt vil avhenge av både genetiske og miljømessige faktorer. For NRF-kyr har man slektstavler tilgjengelig som strekker seg mange ti-år bakover i tid. Et begrenset antall okser

er gjennom årenes løp blitt plukket ut til avl på bakgrunn av hvor "gode" døtrene er mht. ønskede kvaliteter. En stor del av kyrne i datamaterialet har derfor felles fedre, og det er rimelig å anta en viss likhet i sykdomsresistens mellom slike nært beslektede individer. Ved å legge inn kuas far i modellen som en tilfeldig variabel får man en type *shared frailty* modell der søstre deler samme frailty-komponent. Driften for begge underliggende prosesser ble gjort avhengige av okse i tillegg til andre kovariater.

På bakgrunn av teori innen kvantitativ genetikkk kan det settes opp matriser som gir graden av slektskap eller likhet mellom individer. En slik slektskapsmatrise ble utarbeidet for alle oksene med døtre i datamater-

rialet, og denne matrisen ble inkludert som en slags korrelasjonsmatrise mellom de tilfeldige far-effektene. På denne måten ble det også tatt hensyn til slektskap utover kun søskenforhold. Bruken av slektskapsmatriser har etter hvert fått en lang tradisjon i husdyrforskningen spesielt i kombinasjon med lineærmodeller. Prediksjoner av far-effektene blir ofte brukt som rangeringskriterium av oksene med tanke på videre seleksjon og avl, og det var også et av ønskene for dette prosjektet å finne gode metoder for å plukke ut de rette avlsoksene for å redusere mastitt-frekvensen hos NRF-kyr. Estimering av modellparametre samt prediksjon av de ukjente okse-effektene ble gjort ved Markov chain Monte Carlo (MCMC) metodikk.

REFERANSER

1. Editors. Looking back on the millennium in medicine. *N Engl J Med* 2000; **342**: 42-49.
2. Heckman JJ, Taber CR. Econometric mixture models and more general models for unobservables. *Stat Meth Med Res* 1994; **3**: 279-299.
3. Pearl J. *Causality: Models, Reasoning, and Inference*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
4. Schweder T. Composable Markov processes. *J Appl Prob* 1970; **7**: 400-410.
5. Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric methods and cross-spectral methods. *Econometrica* 1969; **34**: 424-438.
6. Duffy SW, Chen HH, Prevost TC, Tabár L. Markov chain models of breast tumour progression and its arrest by screening. In: Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative Methods for the Evaluation of Cancer Screening*, 2001, **5**, 42-60, Arnold.
7. Tabár L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995; **10**: 2507-2517.
8. Amundsen EJ, Aalen OO, Stigum H, Eskild A, Smith E, Arneborn M, Nilsen Ø, Magnus P. Backcalculation based on HIV and AIDS registers in Denmark, Norway and Sweden 1977-95 among homosexual men. Estimation of absolute rates, incidence rates and prevalence of HIV. *J Epidemiol Biostat* 2000; **5**: 233-243.
9. Amundsen EJ, Fekjær H. Progression to AIDS slowed even more after the first two years with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Public Health* 2003; **31**: 312-318.
10. Sæbø S, Almøy T. Composite hazard functions reflecting competing latent processes. *Biometr J*, to appear.
11. Wanderås EH, Tretli S, Fosså SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 2044-2048.
12. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1998; **48**: 246-253.
13. Moger TA, Aalen OO, Heimdal K, Gjessing HK. Analysis of familial testicular cancer data by means of a frailty model with familial dependence. *Stat Med*, to appear.
14. Moger TA, Aalen OO, Halvorsen TO, Tretli S. Frailty modeling of testicular cancer incidence using Scandinavian data. *Biostatistics*, to appear.