



**TURUN  
YLIOPISTO**

MONITILAMALLIT - EPILEPSIAAN SAIRASTUMISEN VAIKUTUS  
AIVOVAMMAPOTILAIDEN KUOLEVUUTEEN

Pyry Kivi

Pro gradu -tutkielma  
Joulukuu 2021

Tarkastajat:  
Prof. Kari Auranen  
Prof. Mervi Eerola

MATEMATIIKAN JA TILASTOTIETEEN LAITOS

Turun yliopiston laatujaarjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Matematiikan ja tilastotieteen laitos

PYRY KIVI: Monitilamallit - epilepsiaan sairastumisen vaikutus aivovammapotilaiden kuolevuuteen

Pro gradu -tutkielma, 38 s., 5 liites.

Tilastotiede

Joulukuu 2021

---

Elinaika-analyysissä tarkastellaan jonkin ilmiön kestoa tai tapahtuman sattumiseen kuluvaan aikaan. Jos tutkittava ilmiö sisältää useita tapahtumia, voidaan monitilamallin avulla tutkia, miten aiemmat tapahtumat vaikuttavat jonkin myöhemmän tapahtuman ajasta riippuvaan todennäköisyyteen. Tässä tutkielmassa esitetään elinaikamallintamisen perusteet sekä monitilamallintamiseen käytettäviä menetelmiä.

Posttraumaattinen epilepsia on yleinen seuraus traumaattisesta aivovammasta. Tämän tutkielman ongelmana on tutkia aivovammautumisen jälkeiseen epilepsiaan sairastumisen vaikutusta aivovammapotilaiden kuolevuuteen. Tutkielman aineistona käytetään Turun yliopistollisen keskussairaalan potilasrekisteristä valittuja potilaita, jotka olivat saaneet aivovamman jonkin tapaturman seurauksena. Potilaista kerättyihin taustatietoihin kuuluu potilaan ikä, sukupuoli, vammautumismekanismi, tieto vamman verenvuodosta ja tieto siitä, liittyikö hoitoon kallonsisäinen operaatio.

Tutkielman sovelluksessa käytetään illness-death -mallia, joka on tunnettu monitilamallin erikoistapaus. Mallissa epilepsiaan sairastuminen määritellään mallin alku- ja lopputilan väliseksi siirtymätilaksi. Aineistoa tarkastellaan aluksi epäparametrisin menetelmin, jonka jälkeen aineistolle sovitetaan parametrinen malli selittäviä muutujia hyödyntäen. Mallin sovittaminen tehdään sekä Markov- että puoli-Markov-oletusta noudattaen. Tutkielman tuloksia vertaillaan samasta aineistosta julkaistuihin tutkimukseen, jossa käytettiin potilaiden kaltaistamista sekä kaksitilamallia monitilamallin sijaan. Sovitettua mallia käytetään ennustetodennäköisyyksien laskemiseen.

Tutkielman tulosten perusteella epilepsiaan sairastumisella on kuoleman hasardia kasvattava vaikutus. Markov- ja puoli-Markov-oletusta noudattavien mallien tulokset eivät merkittävästi poikkea toisistaan. Tutkielman keskeiset tulokset ovat samankaltaiset aineistosta aiemmin julkaistun analyysin tuloksiin verrattuna.

Asiasanat: elinaika-analyysi, monitilamallit, illness-death -malli, Coxin suhteellisten hasardien malli, Markov-oletus.

# Sisällys

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Elinaikamallit</b>	<b>6</b>
2.1	Käsitteitä . . . . .	6
2.2	Elinaika-havainnot ja sensurointi . . . . .	7
2.3	Epäparametrinen estimointi . . . . .	8
2.4	Parametrinen ja puoliparametrinen estimointi . . . . .	9
2.4.1	Uskottavuusfunktio . . . . .	9
2.4.2	Suhteellisten hasardien mallit . . . . .	10
2.4.3	Coxin suhteellisten hasardien malli . . . . .	12
2.4.4	Ositettu Coxin malli . . . . .	12
2.4.5	Aika-riippuvat kovariaatit . . . . .	13
2.5	Laskuriprosessit . . . . .	13
<b>3</b>	<b>Monitilamallit</b>	<b>14</b>
3.1	Monitilamallin määritelmä . . . . .	14
3.1.1	Aikaskaala . . . . .	15
3.1.2	Markov-oletus . . . . .	16
3.2	Epäparametrinen estimointi . . . . .	16
3.3	Parametrinen ja puoliparametrinen estimointi . . . . .	17
3.4	Illness-death -malli . . . . .	18
3.4.1	Ohjelmisto ja laskeminen . . . . .	20
<b>4</b>	<b>Aivovammutumisen (TBI) ja epilepsian (PTE) illness-death -malli</b>	<b>21</b>
4.1	Epäparametrinen estimointi . . . . .	21
4.2	Coxin suhteellisten hasardien mallin sovittaminen . . . . .	26
4.3	Ennustetodennäköisyyksien laskeminen . . . . .	31
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>37</b>
	<b>Viitteet</b>	<b>39</b>
	<b>Liite A Kumulatiivisen hasardin epäparametrinen estimointi</b>	<b>41</b>
	<b>Liite B Tulointegrointi</b>	<b>42</b>
	<b>Liite C Aineiston muokkaus</b>	<b>42</b>
	<b>Liite D Schoenfeld-residuaalit</b>	<b>43</b>

# 1 Johdanto

Elinaika-analyysissä tutkitaan jonkin tapahtuman sattumiseen kuluva aikaa, tapahtumajan jakaumaa ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Tutkittava ilmiö ei aina ole jokin yksittäinen tapahtuma, vaan samallakin yksilöllä voi olla useita toisiinsa liittyviä tapahtumia. Usein yksi tapahtumista on varsinaisen mielenkiinnon kohteena, jolloin muut tapahtumat voivat vaikuttaa mielenkiinnon kohteena olevan tapahtuman ilmaantumukseen. Varsinainen päätetapahtuma voi esimerkiksi olla kuolema, ja yksilön sairastuminen saattaisi vaikuttaa kuoleman riskiin.

Kun tutkittavassa ilmiössä on useita tapahtumia, ilmiötä on hyvä tarkastella ns. monitilamallin avulla, jossa tapahtumat ovat siirtymiä mallin eri tilojen välillä [1–3]. Monitilamallin avulla voidaan tutkia, miten tilassa viipyminen ja tilassa vietetty aika vaikuttavat valitun päätapahtuman sattumisen todennäköisyyteen. Mallin tilat ja tilojen väliset siirtymät tulee valita siten, että mallin avulla voidaan vastata asetettuun tutkimuskysymykseen. Monitilamallin käytön tarkoituksena on siirtymäkohtaisten hasardien (uhkafunktioiden) sekä tilojen välisten siirtymätodennäköisyyksien estimointi. Tämä voidaan suorittaa epäparametrisesti tai aineistolle sovitettavaa parametrissa mallia hyödyntäen. Sovitettua mallia voidaan käyttää myös ns. ennustetodennäköisyyksien laskemiseen, jolloin yksilöiden tulevien tapahtumien todennäköisyyksiä voidaan verrata yksilöiden kovariaatteihin tai aiempiin tapahtumiin ehdollistettuna.

Lääketieteellisessä kirjallisuudessa laajalti käytetty monitilamallien erikoistapaus on ns. illness-death -malli [1]. Sen avulla voidaan esimerkiksi tutkia, onko jonkin sairauden kohdanneilla yksilöillä sama elinajanodote kuin yksilöillä, jotka eivät sairastuneet. Potilaan sairastuminen esitetään potilaan siirtymisenä sairastumista vastaavaan tilaan. Progressiivisessa illness-death -mallissa potilas ei parane sairaudesta eli potilas ei voi siirtyä takaisin alkutilaan.

Posttraumaattinen epilepsia (PTE, posttraumatic epilepsy) on yleinen seuraus traumaattisesta aivovammasta (TBI, traumatic brain injury). Jo aiemmin on todettu, että epilepsiaan sairastumisen riski kasvaa, mitä vakavampi aivovamma on kyseessä [4], ja että epilepsiaan sairastumisen saattaa vaikuttaa potilaan elinajannotteeseen [5]. Aihetta käsiteltiin mm. Jessina Uskin tutkimuksessa [6], jossa epilepsian vaikutusta kuolleisuuteen tarkasteltiin kaksitilaisella elinaikamallilla. Mallissa tiloiksi valittiin potilaan aivovammautumisen ja kuolema, ja epilepsiaan sairastuminen vaikutus otettiin huomioon selittävänä ajasta riippumattomana indikaattorimuuttujana.

Tässä tutkielmassa esitellään elin aika-analyysin ja monitilamallintamisen menetelmiä ja sovelletaan illness-death -mallia, kun tutkitaan epilepsiaan sairastumisen vaikutusta aivovampapotilaiden kuolleisuuteen. Tutkielmassa käytetään Uskin tutkimuksen aineistoa, mutta mallissa on kahden tilan (aivovamma, kuolema) sijaan kolme tilaa (aivovamma, epilepsia, kuolema) [6]. Sovitettua mallia käytetään ennustetodennäköisyyksien laskemiseen ja tuloksia verrataan Uskin tutkielman tuloksiin.

Tutkielman rakenne on seuraava. Luvussa 2 esitellään kaksitilaisen elinaikamallintamisen käsitteistöä sekä elinaikamallin epäparametrinen ja parametrinen estimointi, minkä jälkeen esitetään myös elinaikamallien laskuriprosesseihin perustuvan esitystavan keskeisiä tuloksia. Luvussa 3 esitetään monitilamallin määrittelmä

ja epäparametriseen ja parametriseen estimointiin käytettävät menetelmät. Luvun lopussa perehdytään tarkemmin illness-death -malliin. Luvussa 4 näytetään, miten monitilamallintamiseen kuuluvia menetelmiä voidaan sovittaa aineistoon, kun tutkitaan epilepsiaan sairastumisen vaikutusta aivovamman saaneiden potilaiden kuoleman riskiin. Aineistoon sovitetun illness-death -mallin tuloksia verrataan Uskin tutkielman tuloksiin. Sovitetun mallin tuloksia käytetään ennustetodennäköisyyksien laskemiseen. Tutkielman lopussa on yhteenveto ja pohdinta (luku 5).

## 2 Elinaikamallit

Elinaika-analyysi on tilastotieteen osa-alue, jossa kiinnostuksen kohteena on jonkin tapahtuman sattumiseen kuluva aika. Tapahtuma voi olla esimerkiksi sairastuminen, sairaudesta paraneminen tai kuolema. Mallin vastemuuttujana olevaa aikaa voidaan kutsua myös vikaantumisajaksi. Se on siis aika, joka kuluu valitusta alkuhetkestä eli aikamuuttujan origosta vastetapahtuman sattumiseen.

Oikea aikamuuttuja valitaan tutkittavan ilmiön perusteella. Yleisesti kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa kyseeseen voi tulla useita mahdollisia aikaskaaloja, esimerkiksi aika sairauden ilmenemisestä, aika tietystä hoitotoimenpiteestä, tai aika syntymästä. Näitä aikamuuttujia erottaa vain niiden alkuhetken määritelmä. On tärkeää varmistaa, että aikaskaala on oleellinen tutkittavan ilmiön kannalta.

Tässä luvussa käsitellyt asiat perustuvat seuraaviin lähteisiin: Putter ym. [3], Kalbfleisch ja Prentice [7] ja Andersen ym. [12].

### 2.1 Käsitteitä

Olkoon  $T$  positiivinen jatkuva satunnaismuuttuja, joka kuvaa yksilön vikaantumisaikaa eli aikaa, jolloin päätetapahtuma sattuu. Muuttujan  $T$  tiheysfunktio on  $f(t)$  ja kertymäfunktio  $F(t)$ . Kertymäfunktio antaa todennäköisyyden, että tapahtuma sattuu ajanhetkeen  $t$  mennessä. Tapahtuman välttämisen ajasta riippuvaa todennäköisyyttä kutsutaan välttöfunktioiksi:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t), t \geq 0.$$

Välttöfunktio on nimensä mukaisesti todennäköisyys, että yksilö välttää tapahtuman ainakin ajanhetkeen  $t$  saakka. Muuttujan  $T$  tiheysfunktio saadaan laskettua välttöfunktion avulla:

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{dt} = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt}. \quad (1)$$

Välttöfunktion ohella vasteajan  $T$  mallintamiseen käytetään usein hasardifunktiota:

$$\alpha(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt}.$$

Hasardifunktio voidaan tulkita tapahtuman sattumisen ehdollisena todennäköisyystiheytenä ajanhetkellä  $t$  ehdolla, että tapahtuma on vältetty hetkeen  $t$  asti. Toisin

sanoen todennäköisyys, että tapahtuma ilmenee seuraavalla  $dt$ :n pituisella aikavälillä ehdolla, että tapahtuma on vältetty ajanhetkeen  $t$  asti, on  $\alpha(t)dt$ . Hasardifunktio voidaan kirjoittaa tiheys- ja välttöfunktion avulla:

$$\alpha(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{P(T \geq t) \cdot dt} = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

Sijoittamalla tiheysfunktion lauseke (1) saadaan

$$\alpha(t) = -\frac{d}{dt} \log S(t).$$

Välttöfunktio voidaan nyt kirjoittaa hasardifunktion avulla muodossa:

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \alpha(v)dv\right) = \exp(-A(t)), \quad (2)$$

jossa  $A(t)$  on ns. kumulatiivinen hasardifunktio:

$$A(t) = \int_0^t \alpha(v)dv.$$

Kumulatiivinen hasardi kuvaa päätetapahtuman ”kertyneen riskin määrää” ajanhetkeen  $t$  asti. Kaavasta (2) seuraa kääntäen, että  $A(t) = -\log S(t)$ .

## 2.2 Elinaika-havainnot ja sensurointi

Sensuroinnilla tarkoitetaan, että yksilön tapahtuma-aikoihin liittyvä informaatio on puuttellista. Jos yksilön seuranta päättyy ennen kuin tapahtuma sattuu, on yksilön havainto oikealta sensuroitu. Tällöin havainnon antama informaatio on, että yksilö välttää tapahtuman yksilön seuranta-ajan päättymiseen asti. Tämä ei tarkoita, että yksilölle ei voisi sattua tapahtumaa missään vaiheessa, vaan että tapahtuma ei satu seuranta-ajan aikana.

Tässä tutkielmassa oletetaan, että havainto voi tulla oikealta sensuroiduksi. Merkitään yksilön  $i$  tapahtuma-aikaa  $T_i$ :llä ja sensuroitumisaikaa  $C_i$ :llä. Määritellään muuttujapari  $(t_i, \delta_i)$ , missä

$$t_i = \min(T_i, C_i) \text{ ja } \delta_i = 1(T_i \leq C_i).$$

Aikamuuttuja  $t_i$  on yksilön  $i$  havaittu aika, ja indikaattorimuuttuja  $\delta_i$  määrittää, onko tämä varsinainen tapahtuma-aika ( $\delta_i = 1, T_i \leq C_i$ ) vai sensuroitu tapahtuma-aika ( $\delta_i = 0, T_i > C_i$ ).

On tärkeää ymmärtää, mistä havainnon sensuroituminen johtuu. Syynä voi olla, että tapahtuma ei ehdi tapahtua seuranta-ajan kuluessa tai että henkilö ei jostain syystä halua jatkaa enää tutkimuksessa. Jotta sensuroitua havaintoa voidaan helposti käyttää tapahtuma-ajan  $T$  jakauman estimoimiseen, tulee sensuroinnin olla epäinformatiivista. Epäinformatiivisen sensuroinnin määritelmän mukaan kunkin yksilön sensuroitumisaika on riippumaton yksilön tapahtuma-ajasta, eli tapahtuma-aikojen  $T$  jakauma ei riipu sensurointiaikojen  $C$  jakaumasta. Tämä tarkoittaa, että tutkimuskohorttiin tietyllä hetkellä jäävät ja siitä sensuroituvat yksilöt eivät eroa

toisistaan varsinaisen tapahtuma-aikansa jakauman suhteen. Riskijoukkoon ajanhetkellä  $t$  kuuluvat ne havainnot, joilla ei ole sattunut tapahtumaa tai sensurointia ajanhetkeen  $t$  mennessä [11]. Jos havaintojen sensurointi on epäinformatiivista, myös sensuroitujen havaintojen voidaan katsoa edustavan sensuroimatonta populaatiota.

Jos yksilö poistuu seurannasta omasta tahdostaan, sensurointi ei ole välttämättä epäinformatiivista. Tutkittaessa jonkin hoidon vaikutuksia terveet potilaat saattavat jättää hoidon kesken, koska he eivät koe tarvetta hoidon jatkamiselle. Tällöin populaation sairast potilaat ovat yliedustettuina, jonka seurauksena välttöfunktion arvo estimoituu liian pieneksi. Toisaalta sairas potilas voi olla liian sairas seurannan jatkamiseen jostain tutkittavaan tapahtumaan liityvästä syystä. Tässä tapauksessa sensurointi aiheuttaa välttöfunktion estimoitumisen liian suureksi.

### 2.3 Epäparametrinen estimointi

Elinaikamallin välttö- ja hasardifunktiot voidaan estimoida ilman oletuksia muutujan  $T$  jakaumasta. Estimointi on tällöin epäparametrinen eli elinajan arviointiin käytetään ainoastaan aineistosta saatua informaatiota. Tässä luvussa esitetään oikealta sensuroidulle aineistolle soveltuvia menetelmiä.

Olkoot  $t_1 < \dots < t_n$   $n$ :n suuruisessa tutkimuskohortissa havaitut tapahtumajat. Kullekin ajanhetkelle  $t_j$  voidaan määritellä riskijoukko:

$$R_j = R(t_j) = \{i; t_i \geq t_j\}.$$

Riskijoukko  $R_j$  on niiden yksilöiden joukko, joilla tapahtumaa tai sensurointia ei ole sattunut ennen ajanhetkeä  $t_j$ . Riskijoukon  $R_j$  koko on

$$y_j = \sum_{i=1}^n 1\{t_i \geq t_j\}.$$

Merkitään ajanhetkellä  $t_j$  havaittujen tapahtumien lukumäärää seuraavasti:

$$d_j = \sum_{i=1}^n 1\{t_i = t_j, \delta_i = 1\}.$$

Vaikka teoria ei lähtökohtaisesti salli samanaikaisia tapahtuma-aikoja ( $d_j > 1$ ), niitä voidaan käytännössä havaita aikamuuttujan mittaustarkkuudesta riippuen.

Olkoon  $t_j-$  ajanhetki juuri ennen ajanhetkeä  $t_j$ . Koska päätapahtumien tiedetään sattuvan vain havaituilla ajanhetkellä  $t_j$ , ajanhetkellä  $t_j-$  havaittu informaatio on sama kuin ajanhetkellä  $t_{j-1}$ . Tapahtuman todennäköisyys ajanhetkellä  $t_j$  ehdolla, että yksilö on riskijoukossa ajanhetkellä  $t_j-$ , voidaan nyt kirjoittaa seuraavasti:

$$P(T = t_j | T > t_j-) = P(T = t_j | T > t_{j-1}).$$

Kyseinen todennäköisyys voidaan tulkita hasardifunktion diskreettinä esityksenä ajanhetkellä  $t_j$ . Hasardifunktio voidaan estimoida epäparametrisesti laskemalla havaittujen tapahtumien lukumäärän  $d_j$  osuus riskijoukon koosta  $y_j$ :

$$\hat{\alpha}(t_j) = \frac{d_j}{y_j}. \quad (3)$$



Hasardifunktion komplementti  $1 - \hat{\alpha}(t_j)$  on tapahtuman välttötodennäköisyys ehdolla, että yksilö on riskijoukossa ajanhetkellä  $t_j$ -. Laskemalla ehdollisten välttötodennäköisyyksien tulo ajanhetkeen  $t$  asti saadaan määriteltyä välttöfunktion Kaplan-Meier -estimaattori:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{y_j}\right).$$

Graafisesti tarkasteltuna Kaplan-Meier -estimaatti eli estimaatin realisaatio muodostaa käyrän, joka laskeutuu hyppyinä tapahtuma-aikojen  $t_j$  kohdalla. Estimaatin arvo on vakio hyppöjen välillä. Estimaattorin tarkkuus kasvaa havaintojen lukumäärän kasvaessa, jolloin hyppöjen koko pienenee ja estimaattori lähestyy jatkuvaa funktiota.

Summaamalla lausekkeen (3) arvot yli ajan  $t$ , saadaan kumulatiivisen hasardin Nelson-Aalen -estimaattori [10]:

$$\hat{A}(t) = \sum_{j; t_j \leq t} \hat{\alpha}(t_j) = \sum_{j; t_j \leq t} \frac{d_j}{y_j}.$$

Nelson-Aalen -estimaattorin avulla voidaan tarkastella, miten hasardifunktio käyttäytyy ajassa. Nelson-Aalen -estimaattori on diskreetisti kasvava ja sen hyppäysten suuruus on  $d_j/y_j$ . Välttöfunktion ja hasardifunktion välinen yhteys (2) pätee myös epäparametrisessä tarkastelussa:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{y_j}\right) \simeq \prod_{t_j \leq t} \exp\left(-\frac{d_j}{y_j}\right) = \exp\left(-\sum_{t_j \leq t} \frac{d_j}{y_j}\right) = \exp\left(-\hat{A}(t)\right).$$

Sekä Kaplan-Meier että Nelson-Aalen -estimaattori perustuvat havaittujen tapahtumien lukumäärään ja riskijoukon kokoon.

## 2.4 Parametrinen ja puoliparametrinen estimointi

Epäparametrisen tarkastelun jälkeen aineistolle halutaan usein etsiä mahdollisimman hyvä sovite parametrissa mallia käyttämällä. Estimointiin voidaan käyttää regressioanalyysin menetelmiä, kun selitettävä vastemuuttuja on tapahtuma-aika. Mallin parametrivektoria merkitään  $\theta$ :lla. Se sisältää elinaikajakauman parametrit sekä mallin selittävien muuttujien regressiokertoimet. Yksilön  $i$  selittävien muuttujien muodostamaa kiinteiden (aikavakioiden) kovariaattien vektoria merkitään  $\mathbf{Z}_i = (Z_{i1}, \dots, Z_{ip})^T$ . Mallin parametrit  $\theta$  estimoidaan suurimman uskottavuuden menetelmällä.

### 2.4.1 Uskottavuusfunktio

Oletetaan, että havainnot  $(t_i, \delta_i), i = 1, \dots, n$ , ovat toisistaan riippumattomia. Tällöin mallin parametrien  $\theta$  estimointiin käytettävä uskottavuusfunktio voidaan kirjoittaa yksilökohtaisten uskottavuuslausekkeiden tulona.

Sensuroimattomalle havainnolle uskottavuuslauseke on havainnon tiheysfunktio, joka voidaan kirjoittaa välttöfunktion ja hasardin tulona:

$$L_i(\theta; \mathbf{Z}_i) = f(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta) = \alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)S(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta).$$

Kun havainto on oikealta sensuroitu, uskottavuuslauseke saadaan välttöfunktion arvosta:

$$L_i(\theta; \mathbf{Z}_i) = S(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta).$$

Huomataan, että välttöfunktio esiintyy uskottavuuslausekkeessa sekä sensuroiduilla että sensuroimattomilla havainnoilla. Indikaattorimuuttujan  $\delta_i$  avulla uskottavuuslauseke voidaan siis kirjoittaa muodossa:

$$L_i(\theta; \mathbf{Z}_i) = \alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)^{\delta_i} S(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta).$$

Uskottavuusfunktio voidaan nyt kirjoittaa muotoon:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)^{\delta_i} S(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta) = \prod_{i=1}^n \alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)^{\delta_i} \exp\left(-\int_0^{t_i} \alpha(u; \mathbf{Z}_i, \theta) du\right).$$

Logaritminen uskottavuusfunktio on

$$\log(L(\theta)) = \sum_{i=1}^n \left( \delta_i \log(\alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)) - A(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta) \right).$$

#### 2.4.2 Suhteellisten hasardien mallit

Suhteellisten hasardien mallissa oletetaan perushasardi  $\alpha_0(t)$ , joka kuvaa hasardin muutosta ajassa, kun kovariaattien  $\mathbf{Z}_i$  arvot on asetettu vertailutasolle. Perushasardi valitaan usein siten, että elinaikamallin jakauma on eksponenttijakauma, Weibull-jakauma tai Gamma-jakauma. Perushasardi voidaan myös estimoida epäparametrisesti.

Perushasardin lisäksi tarvitaan oletus siitä, kuinka kovariaatit vaikuttavat hasardiin. Suhteellisten hasardien oletus on, että yksilön  $i$  hasardifunktio voidaan kirjoittaa muodossa:

$$\alpha(t; \mathbf{Z}_i, \theta) = \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i). \quad (4)$$

Kumulatiivinen hasardifunktio on

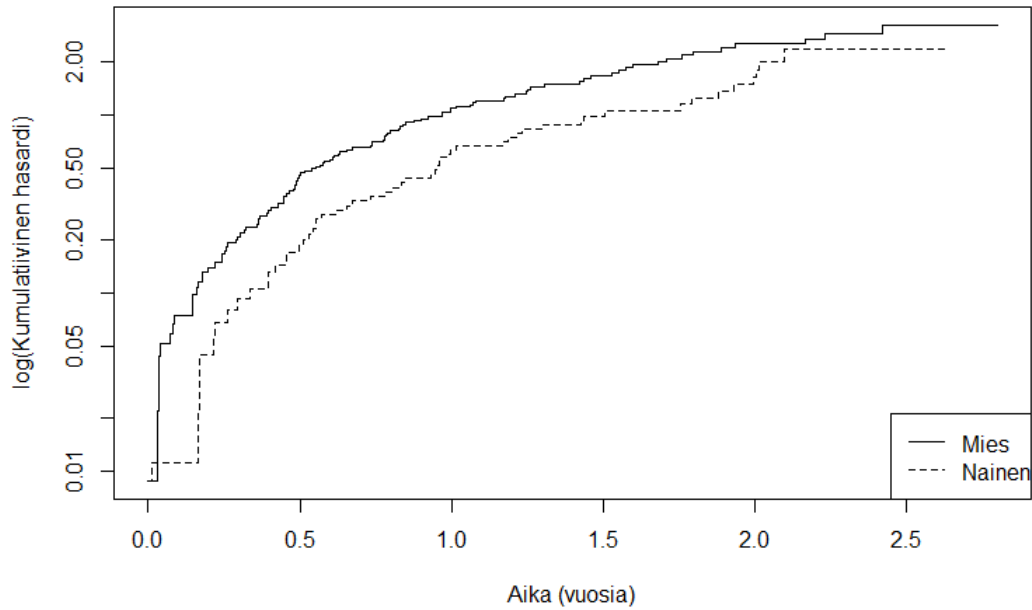
$$A(t; \mathbf{Z}_i, \theta) = A_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i),$$

jossa  $A_0(t)$  on kumulatiivinen perushasardi.

Mallin sovittamisen jälkeen parametriestimaatteja voidaan käyttää välttöfunktion laskemiseen. Sijoittamalla lauseke (4) yhtälöön (2) välttöfunktion ja hasardifunktion välinen yhteys suhteellisten hasardien mallissa voidaan kirjoittaa muodossa:

$$\begin{aligned} S(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \exp\left(-\int_0^t \alpha_0(u) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i) du\right) \\ &= \exp\left(-\int_0^t \alpha_0(u) du\right)^{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)} \\ &= S_0(t)^{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)}, \end{aligned}$$

jossa  $S_0(t)$  on mallin perusvälttöfunktio.



**Kuva 1.** Logaritmuunnetut epäparametrisesti estimoidut kumulatiiviset hasardit sukupuolen mukaisesti. Kuvan piirtämiseen on käytetty North Central Cancer Treatment Groupin keuhkosityöpäaineistoa, joka löytyy R:n `survival`-paketista. Hasardien välinen suhteellisuusoletus toteutuu, kun käyrien välinen etäisyys on ajasta riippumaton. Kuvan käyrien perusteella hasardien välinen suhteellisuusoletus toteutuu.

Suhteellisten hasardien mallissa oletetaan nimenomaan, että hasardit ovat suhteellisia. Tämä oletus pitää tarkistaa. Tarkistaminen voidaan tehdä graafisesti (kuva 1) hasardifunktioiden epäparametrisen estimoinnin avulla. Hasardifunktioiden käyrät esitetään logaritmuunnettuina, ja niistä katsotaan, onko hasardifunktioiden välinen etäisyys vakio yli ajan. Jos suhteellisuusoletus on voimassa, yksilölle  $i$  ja vertailutasolle piirrettyjen logaritmisten kumulatiivisten hasardien käyrien etäisyys on suurin piirtein  $\beta^T \mathbf{Z}_i$  kaikilla ajanhetkillä  $t$ .

Suhteellisuusoletus voidaan myös tarkastaa Schoenfeld-residuaalien avulla [14]. Kovariaattivektorin  $\mathbf{Z}_i$  residuaalivektorin arvo  $\mathbf{r}_i$  saadaan laskemalla kovariaattivektorin ja riskijoukossa ajanhetkellä  $t_i$  olevien yksilöiden kovariaattivektorin odotusarvo:

$$\mathbf{r}_i(\hat{\beta}) = \mathbf{Z}_i - E(\mathbf{Z}_i | R_i). \quad (5)$$

Schoenfeld-residuaalien avulla nähdään vaihteleeeko jonkun selittävän muuttujan vaikutus hasardifunktioon ajan mukana. Suhteellisuusoletuksen mukaan  $\mathbf{r}_i$  on ajasta riippumaton ja  $E(\mathbf{r}_i) = 0$ .

### 2.4.3 Coxin suhteellisten hasardien malli

Coxin suhteellisten hasardien malli mahdollistaa parametrivektorin  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$  estimoinnin ilman, että mallin perushasardia  $\alpha_0(t)$  tarvitsee määritellä parametri-  
sesti. Kyseessä on ns. puoliparametrinen malli eli mallin kovariaattien vaikutuksesta  
tehdään parametrisia oletuksia mutta perushasardista ei.

Olkoot  $t_1 < \dots < t_k$  tapahtuma-ajat ja oletetaan, että kullakin ajanhetkellä  
havaitaan vain yksi päätetapahtuma. Ehdollinen todennäköisyys, että hetkellä  $t_i$   
tapahtuma sattuu juuri yksilölle, jonka kovariaatit ovat  $\mathbf{Z}_i$ , on

$$L_i(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\alpha(t_i; \mathbf{Z}_i, \theta)}{\sum_{l \in R_i} \alpha(t_i; \mathbf{Z}_l, \theta)} = \frac{\alpha_0(t_i) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l \in R_i} \alpha_0(t_i) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_l)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l \in R_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_l)}.$$

Uskottavuuslausekkeesta huomataan, että se ei sisällä perushasardia. Tämän vuoksi  
puhutaankin osittaisuskottavuudesta [8]. Yksilökohtaisten uskottavuuslausekkeiden  
 $L_i(\boldsymbol{\beta})$ ,  $i = 1, \dots, k$ , avulla voidaan muodostaa osittaisuskottavuusfunktio:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \left( \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l \in R_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_l)} \right).$$

Osittaisuskottavuus ei sisällä informaatiota varsinaisista tapahtuma-ajoista  $t_k$ , vaan  
ainoastaan niiden aikajärjestyksestä. Sensuroidut havainnot vaikuttavat osittaisus-  
kottavuusfunktioon vain lausekkeiden nimittäjien eli riskijoukon kautta.

Kumulatiivinen perushasardi laskemiseen voidaan käyttää ns. Breslow'n esti-  
maattoria:

$$\hat{A}_0(t) = \sum_{i; t_i \leq t} \frac{d_i}{\sum_{l \in R_i} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^T \mathbf{Z}_l)},$$

jossa  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  on parametrivektorin  $\boldsymbol{\beta}$  osittaisuskottavuuteen perustuva suurimman uskot-  
tavuuden estimaatti. Välttöfunktio voidaan nyt estimoida puoliparametrisesti:

$$\hat{S}(t; \mathbf{Z}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}) = \hat{S}_0(t)^{\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^T \mathbf{Z}_i)},$$

jossa  $\hat{S}_0(t) = \exp(-\hat{A}_0(t))$ .

### 2.4.4 Ositettu Coxin malli

Tutkimusongelman kannalta voi olla mielekästä jakaa yksilöt ositteisiin  $h = 1, \dots, m$ .  
Kullekin ositteeseen  $h$  kuuluvalla yksilöllä  $i$  määritellään oma hasardifunktio:

$$\alpha_h(t_i; \mathbf{Z}_i; \theta) = \alpha_{h,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i),$$

jossa  $\alpha_{h,0}(t)$  on ositteen  $h$  perushasardifunktio. Olkoon  $R_{hi}$  ositteeseen  $h$  kuuluvien  
yksilöiden riskijoukko ajanhetkellä  $t_i$  ja  $n_h$  ositteen  $h$  yksilöiden päätetapahtumien  
lukumäärä. Ositteen  $h$  tuottama osittaisuskottavuusfunktio on

$$L_h(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^{n_h} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l \in R_{hi}} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_l)}.$$

Osittaisuskottavuus saadaan nyt ositekohtaisten osittaisuskottavuuksien tulona:

$$L(\beta) = \prod_{h=1}^m \prod_{i=1}^{n_h} \frac{\exp(\beta^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l \in R_{hi}} \exp(\beta^T \mathbf{Z}_l)}.$$

Malli olettaa, että ositteiden kovariaattivaikutukset ovat samat, eli  $\beta_h = \beta$  kaikilla  $h = 1, \dots, m$ . Jos parametrit  $\beta$  määritellään kullekin osittelle erikseen, voidaan kukin ositekohtainen uskottavuusfunktio tulkita omana mallinaan.

### 2.4.5 Aika-riippuvat kovariaatit

Tähän asti on oletettu, että yksilökohtaisten kovariaattien arvot on määrätty ajanhetkellä 0. Joustavampi malli sallii kovariaattien vaihtelevan ajassa. Olkoon  $\mathbf{Z}_i(t)$  yksilön  $i$  kovariaattivektori ajanhetkellä  $t$ . Hasardifunktio voidaan nyt kirjoittaa muodossa

$$\alpha(t; \mathbf{Z}_i(t), \theta) = \alpha_0(t) \exp(\beta^T \mathbf{Z}_i(t)).$$

Osittaisuskottavuus voidaan muodostaa samalla tavalla kuin ajasta riippumattomien kovariaattien tapauksessa [7]:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \left( \frac{\exp(\beta^T \mathbf{Z}_i(t_i))}{\sum_{l \in R_i} \exp(\beta^T \mathbf{Z}_l(t_i))} \right).$$

## 2.5 Laskuriprosessit

Laskuriprosessien käyttö tarjoaa vaihtoehtoisen tavan määritellä ja tutkia elinaikamalleja. Niitä käytetään laajalti etenkin monimutkaisemmissa elinaikamalleissa, joissa yksilön prosessi koostuu useista tiloista. Tässä luvussa esitetään ainoastaan tutkielman kannalta tärkeimmät laskuriprosessien määritelmät ja merkinnät [12].

Prosessin historia  $\mathcal{F}_t$  sisältää kaiken ajanhetkeen  $t$  mennessä havaitun informaation. Kaksitilamallissa, jossa kullekin yksilölle havaitaan pari  $(t_i, \delta_i)$  ja jossa sensuroitumisen oletetaan olevan epäinformatiivista, historia määritellään seuraavasti:

$$\mathcal{F}_t = \{(i : t_i \leq t, \delta_i) \text{ ja } (i : t_i > t)\}.$$

Historia  $\mathcal{F}_t$  sisältää siis tiedon yksilöiden havaituista tapahtuma-ajoista ajanhetkeen  $t$  saakka ja tiedon näiden tapahtumien tyypistä (päätetapahtuma vai sensurointi). Myös tieto siitä, että yksilölle ei olla havaittu tapahtumaa ajanhetkeen  $t$  mennessä, sisältyy historiaan.

Laskuriprosessi  $(N_i(t), t \leq 0)$  on stokastinen prosessi, joka laskee yksilön  $i$  päätte-tapahtumien lukumäärän ajanhetkeen  $t$  mennessä. Koska kaksitilamallissa yksilölle voidaan havaita vain yksi tapahtuma, voidaan prosessi määritellä seuraavasti:

$$N_i(t) = 1\{t_i \leq t, \delta_i = 1\}, t \geq 0.$$

Prosessi  $N_i(t)$  hyppää arvosta 0 arvoon 1 ajanhetkellä, jolla yksilöllä havaitaan tapahtuma. Kaikkien havaittujen siirtymien lukumäärä ajanhetkeen  $t$  mennessä on  $N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$ .

Riskiprosessi  $Y_i(t)$  on vasemmalta jatkuva prosessi, joka saa arvon 1, kun yksilö on riskijoukossa:

$$Y_i(t) = 1\{t_i \geq t\}.$$

Riskiprosessin arvo on ennustettavissa historian  $\mathcal{F}_{t-}$  suhteen eli sen arvo tiedetään ajanhetkeen  $t-$  asti, kun prosessin historia  $\mathcal{F}_{t-}$  tunnetaan. Summaamalla riskiprosessit yli kaikkien havaintojen saadaan  $Y(t) = \sum_{i=1}^n Y_i(t)$  eli riskijoukon koko ajanhetkellä  $t$ . Olkoon  $J(t) = 1(Y(t) > 0)$  indikaattorifunktio, joka saa arvon 1 kun riskijoukko  $Y(t)$  ei ole tyhjä. Laskuriprosessin menetelmiä käyttäen Nelson-Aalen estimaattori voidaan kirjoittaa seuraavasti:

$$\hat{A}(t) = \int_0^t \frac{J(u)}{Y(u)} dN(u).$$

Estimaattorin johtaminen selitetään tutkielman liitteessä A.

### 3 Monitilamallit

Tähän asti on oletettu, että yksilölle voi sattua vain yksi päätetapahtuma. Monimutkaisemmissa tutkimusasetelmissä yksilöille voidaan havaita useita eri tapahtumia, jolloin aineisto muodostuu tapahtumien tyypeistä ja niiden havaitsemisen ajanhetkistä. Monitilamallilla kuvataan prosessia, jossa yksilöt voivat liikkua tilasta toiseen äärellisessä tila-avaruudessa. Mallissa sallitaan ns. siirtymätilat (transient state) eli alku- ja päättötilojen välissä olevat tilat, joihin yksilö voi siirtyä ja joista yksilö voi siirtyä pois. Siirtymille käytetään merkintää  $h \rightarrow j$ , jossa  $h$  on tila, josta siirrytään, ja  $j$  on tila, johon siirrytään.

Tässä tutkielmassa rajoitutaan progressiivisiin monitilamalleihin, eli kahden tilan välinen siirtymä voidaan kulkea vain yhteen suuntaan eikä mihinkään tilaan voida palata. Oletetaan myös, että kaikki tiloihin siirtymisten ajanhetket ennen yksilön seuranta-ajan päättymistä on havaittu. Monitilamallien menetelmien esittäminen tehdään laskuriprosessimenetelmiä hyödyntäen. Tässä luvussa esitetyt menetelmät on otettu lähinnä Andersenin ja Keidingin [2], Putterin ym. [3] sekä Keidingin [9] julkaisuista.

#### 3.1 Monitilamallin määritelmä

Monitilamalli on stokastinen prosessi  $(X(t), t \in (0, \tau))$ , joka kuvaa yksilön tilaa ajanhetkellä  $t$ . Mallilla on äärellinen tila-avaruus  $S = \{0, \dots, k\}$ , joka sisältää kaikki prosessin  $X(t)$  mahdolliset arvot.

Monitilamallit voidaan määritellä siirtymätodennäköisyyksien avulla. Siirtymätodennäköisyydellä tarkoitetaan seuraavaa:

$$P_{hj}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = h, \mathcal{F}_{s-}). \quad (6)$$

Siirtymätodennäköisyys on siis yksilön todennäköisyys olla tilassa  $j$  ajanhetkellä  $t$ , kun yksilö on tilassa  $h$  ajanhetkellä  $s$  ja prosessin historia on tunnettu ajanhetkeen

$s$ - asti. Määritelmästä (6) seuraa, että kullekin siirtymälle  $h \rightarrow j$  voidaan määrätä oma siirtymähasardi:

$$\alpha_{hj}(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t, t + dt)}{dt},$$

ja kumulatiivinen siirtymähasardi:

$$A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(v) dv.$$

Siirtymätodennäköisyydet  $P_{hj}(s, t)$  voidaan koota siirtymätodennäköisyysmatriisiksi  $\mathbf{P}(s, t)$ , joka sisältää kaikkien tila-avaruuden  $S$  mahdollisten siirtymien  $h \rightarrow j$  todennäköisyydet. Siirtymätodennäköisyysmatriisi  $\mathbf{P}(s, t)$  voidaan esittää tulointegraalina [12]:

$$\mathbf{P}(s, t) = \Pi_s^t(I + d\mathbf{A}(v)), \quad (7)$$

jossa  $\mathbf{A}(t)$  on kumulatiivisista siirtymähasardeista  $A_{hj}(t)$  muodostettu kumulatiivinen hasardimatriisi. Matriisin diagonaalialkiot ovat  $A_{hh}(t) = -\sum_{h \neq j} A_{hj}(t)$ . Jos siirtymää  $h \rightarrow j$  ei ole määritelty, merkitään  $A_{hj}(t) = 0$ . Tulointegrointi esitetään tarkemmin liitteessä B.

Tilatodennäköisyys  $p_j(t) = P(X(t) = j)$  on todennäköisyys olla tilassa  $j$  ajanhetkellä  $t$ . Tilatodennäköisyys voidaan laskea siirtymätodennäköisyyksien avulla:

$$p_j(t) = \sum_{h \in S} p_h(0) P_{hj}(0, t),$$

jossa  $p_h(0) = P(X(0) = h)$  on todennäköisyys olla tilassa  $h$  ( $h \in S$ ) alkuhetkellä  $t = 0$ . Jos kaikki yksilöt ovat samassa alkutilassa  $h$  ajanhetkellä  $t = 0$ , tilatodennäköisyys yksinkertaistuu muotoon  $p_j(t) = P_{hj}(0, t)$ .

### 3.1.1 Aikaskaala

Monitilamallissa tulee määritellä, mitä aikamuuttujaa  $t$  mittaa eli mikä on ajan origo. Aikamuuttujan tyypille on kaksi pääasiallista valintaa:

- (A) Clock forward: Aikamuuttuja  $t$  kuvaa aikaa, jonka yksilö on viettänyt seurannassa. Aikamuuttujan  $t$  arvo kasvaa koko ajan mahdollisista siirtymätiloihin siirtymisistä huolimatta.
- (B) Clock reset: Aikamuuttuja  $t$  kuvaa aikaa, jonka yksilö on viettänyt nykyisessä tilassaan. Kun yksilö siirtyy uuteen tilaan, aikamuuttujan arvo nollautuu.

Molempia aikaskaaloja voidaan hyödyntää samassa mallissa, mutta usein vain toinen niistä on käytössä. Clock forward -tyyppinen on näistä aikamuuttujan tyypeistä yleisempi.

### 3.1.2 Markov-oletus

Tähän asti on oletettu, että siirtymätodennäköisyys ja siirtymähasardi riippuvat prosessin historiasta  $\mathcal{F}$ . Markov-oletusta noudattavassa mallissa siirtymätodennäköisyyden  $P_{hj}(s, t)$  sallitaan riippuvan historiasta vain sen kautta, missä tilassa yksilö on ajanhetkellä  $s$ . Siirtymätodennäköisyys voidaan tällöin kirjoittaa muodossa:

$$P_{hj}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = h).$$

Monitilamallien oletetaan usein noudattavan Markov-oletusta, ja niitä kutsutaankin usein Markov-malleiksi.

Oletetaan, että aikaskaala on clock reset -tyyppinen eli aikamuuttuja kuvaa nykyisessä tilassa vietettyä aikaa. Markov-oletus ei salli prosessin riippuvan ajasta, jolloin nykyiseen tilaan on saavuttu. Löyhentämällä Markov-oletusta malli voidaan kuitenkin määritellä ns. puoli-Markov -mallina. Olkoon  $r$  ajanhetki jolla yksilö on saavuttanut tilan  $h$ . Aikamuuttuja  $t$  kuvaa edelleen aikaa, joka yksilöllä on kulunut alkuhetkestä. Kirjoitetaan siirtymän  $h \rightarrow j$  hasardi ajanhetkellä  $t$  muotoon

$$\alpha_{hj,r}(t) = \alpha_{hj}(t-r) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t-r, t-r+dt)}{dt}.$$

Hasardin määritelmästä nähdään, että siirtymätodennäköisyys riippuu historiasta  $\mathcal{F}_{s-}$  ajanhetken  $r$  kautta.

## 3.2 Epäparametrinen estimointi

Sekä epäparametrisessa että parametrisessa estimoinnissa voidaan hyödyntää laskuri-prosessien menetelmiä. Kullekin yksilön  $i$  siirtymälle  $h \rightarrow j$  määritellään muuttujapari  $(t_{hj}^i, \delta_{hj}^i)$ , missä

$$t_{hj}^i = \min(T_{hj}^i, C_i) \text{ ja } \delta_{hj}^i = 1(T_{hj}^i \leq C_i).$$

Yksilön  $i$  jokaisella siirtymällä  $h \rightarrow j$  on eri laskuri-prosessi:

$$N_{hj}^i(t) = 1(t_{hj}^i \leq t, \delta_{hj}^i = 1), t_{hj}^i \geq 0.$$

Laskuri  $N_{hj}^i(t)$  saa arvon 1 ajanhetkellä, jolla yksilö  $i$  siirtyy  $h \rightarrow j$ . Summaamalla yksilökohtaiset prosessit yhteen, saadaan

$$N_{hj}(t) = \sum_{i=1}^n N_{hj}^i(t),$$

eli tutkimuskohortin siirtymien  $h \rightarrow j$  lukumäärä ajanhetkeen  $t$  mennessä. Tilakohtaista riskiprosessia  $Y_h^i(t)$  merkitään seuraavasti:

$$Y_h^i(t) = 1(X_i(t-) = h, t \leq C_i).$$

Summaamalla yli kaikkien yksilöiden saadaan tilassa  $h$  ajanhetkellä  $t$  olevien yksilöiden lukumäärä,  $Y_h(t) = \sum_{i=1}^n Y_h^i(t)$ .



Olkoot  $0 < T_1, \dots, T_m$ , aineistossa havaitut siirtymäajat, joista kullakin ajanhetkellä havaitaan vain yksi siirtymä koko aineistossa. Oletetaan myös, että siirtymähasardit ovat samat kaikille yksilöille, eli että  $\alpha_{hj}^i(t) = \alpha_{hj}(t)$ . Kumulatiivisen hasardin siirtymäkohtainen Nelson-Aalen -estimaattori kirjoitetaan laskuri- ja riskiprosessia käyttäen seuraavasti:

$$\hat{A}_{hj}(t) = \sum_{T_k \leq t} \frac{dN_{hj}(T_k)}{Y_h(T_k)}. \quad (8)$$

Nelson-Aalen -estimaattorin varianssi on [9]

$$\hat{\sigma}_{hj}^2(t) = \text{Var}\left(\hat{A}_{hj}(t)\right) = \sum_{T_k \leq t} \frac{dN_{hj}(T_k)}{Y_h(T_k)^2}.$$

Kun mallin oletetaan noudattavan Markov-oletusta, siirtymätodennäköisyysmatriisin epäparametrinen estimaattori oikealta sensuroidulle aineistolle saadaan laskettua Aalen-Johansen -estimaattorin (7) avulla:

$$\hat{P}(s, t) = \Pi_s^t(\mathbf{I} + d\hat{\mathbf{A}}(T_k)), \quad (9)$$

jossa  $\hat{\mathbf{A}}(T_k)$  on kumulatiivisten hasardien Nelson-Aalen -estimaattorien (8) muodostama matriisi, jossa  $A_{hh} = -\sum_{h \neq j} \hat{A}_{hj}(T_k)$ . Koska Nelson-Aalen -estimaattori on diskreetti, tulointegraali pelkistyy äärelliseksi matriisituloksi, jossa ajanhetkeen  $T_k$  liittyvän tulon termi on  $\mathbf{I} + d\hat{\mathbf{A}}(T_k)$ .

Markov-mallissa, jossa kukin yksilö aloittaa samasta alkutilasta 0 ajanhetkellä 0, tilatodennäköisyys tilalle  $j$  saadaan Aalen-Johansen estimaattoria käyttäen seuraavasti:

$$\hat{p}_j(t) = \hat{P}_{0j}(0, t).$$

### 3.3 Parametrinen ja puoliparametrinen estimointi

Oletetaan, että tietty siirtymä voi tapahtua kullekin yksilölle vain kerran. Olkoon  $\beta_{hj}$  parametrivektori, joka kuvaa yksilön  $i$  kovariaattien  $\mathbf{Z}_i$  vaikutusta siirtymän  $h \rightarrow j$  hasardiin. Oletetaan, että yksilön  $i$  kovariaatit  $\mathbf{Z}_i$  ovat samat kaikille mallin siirtymille  $h \rightarrow j$ . Olkoon  $\tau_i$  yksilön  $i$  seurannan päättymisaika. Yksilön  $i$  siirtymälle  $h \rightarrow j$  perustuva uskottavuuslauseke on

$$L_{hj}^i(\theta; \mathbf{Z}_i) = \alpha_{hj}^i(t_{hj}^i; \mathbf{Z}_i, \theta)^{\delta_{hj}^i} \exp\left(-\int_0^{\tau_i} \alpha_{hj}^i(t; \mathbf{Z}_i, \theta) Y_h^i(t) dt\right).$$

Uskottavuuslausekkeen arvo lasketaan yksilön riskiprosessin  $Y_h^i(t)$  avulla aikavälille, jonka yksilö viettää tilassa  $h$ . Kaikkien yksilöiden ( $i = 1, \dots, n$ ) ja siirtymien ( $h \rightarrow j, h, j = 1, \dots, h \neq j$ ) tuottama uskottavuusfunktio saadaan nyt tulona:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \prod_{h \neq j} L_{hj}^i(\theta; \mathbf{Z}_i).$$

Uskottavuusfunktio kertoo, miten analysoitava mallimatriisi tulisi kirjoittaa. Tämä tarkoittaa, että yksilön jokaista mahdollista siirtymää  $h \rightarrow j$  vastaa yksi rivi mallimatriisissa. Jos mallissa sallittaisiin siirtyminen tiloihin, jossa on jo käyty, tulisi nämäkin huomioda erikseen.

Suhteellisten hasardien mallissa kullekin siirtymälle tulee määritellä myös siirtymäkohtainen perushasardi  $\alpha_{hj,0}(t)$ . Siirtymän  $h \rightarrow j$  hasardi yksilölle  $i$  voidaan nyt kirjoittaa seuraavasti:

$$\alpha_{hj}^i(t; \mathbf{Z}_i, \theta) = \alpha_{hj,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_i). \quad (10)$$

Kumulatiivinen siirtymähasardi on

$$A_{hj}^i(t; \mathbf{Z}_i, \theta) = A_{hj,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_i), \quad (11)$$

jossa  $A_{hj,0}(t)$  on siirtymäkohtainen kumulatiivinen perushasardi. Siirtymäkohtainen osittaisuskottavuuslauseke yksilölle  $i$  on

$$L_{hj}^i(\theta) = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_i)}{\sum_{l=1}^n Y_h^l(t_{hj}^i) \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_l)},$$

josta estimoitujen parametrien  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{hj}$  perusteella siirtymäkohtainen kumulatiivinen perushasardin Breslow'n estimaatti on

$$\hat{A}_{hj,0}(t) = \sum_{T_k \leq t} \frac{dN_{hj}(T_k)}{\sum_{l=1}^n Y_h^l(T_k) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{hj}^T \mathbf{Z}_l)}. \quad (12)$$

### 3.4 Illness-death -malli

Illness-death -malli on laajalti käytetty erikoistapaus monitilamallista. Siinä mallin tila-avaruus  $S$  koostuu alkutilasta (tila 0), siirtymätilasta (tila 1) ja päättöttilasta (tila 2). Illness-death -malli esitetään kuvassa 2. Alkutilassa ”terveet” yksilöt ovat riskissä siirtyä siirtymätilaan tai päättöttilaan. Siirtymätila on usein jonkinlainen ”sairastuminen”, jonka vaikutuksesta päättöttilaan siirtymisen hasardiin ollaan kiinnostuneita.

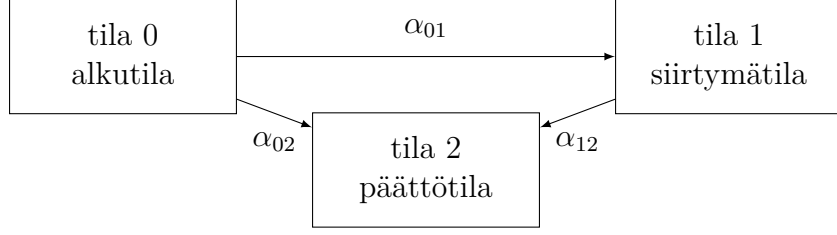
Illness-death -malli on ns. progressiivinen monitilamalli eli tilaan 1 siirtynyt yksilö ei voi palata alkutilaan. Yksilön mahdolliset polut illness-death -mallissa ovat  $0 \rightarrow 1, 0 \rightarrow 2$  ja  $0 \rightarrow 1 \rightarrow 2$ . Yksilö voi myös pysyä tilassa 0 seurannan loppuun asti. Siirtymätodennäköisyyttä tilasta 0 tilaan 2 tarkastellaan jatkossa sen mukaan, onko siirtymä tilaan 2 suoraan tilasta 0 vai tilan 1 kautta.

Polkujen  $0 \rightarrow 1, 0 \rightarrow 2$  ja  $0 \rightarrow 1 \rightarrow 2$  siirtymätodennäköisyydet voidaan laskea seuraavasti:

$$\begin{aligned} P_{01}(s, t) &= \int_s^t P_{00}(s, u) \alpha_{01}(u) P_{11}(u, t) du, \\ P_{02}^0(s, t) &= \int_s^t P_{00}(s, u) \alpha_{02}(u) du, \\ P_{02}^1(s, t) &= \int_s^t P_{01}(s, u) \alpha_{12}(u) du, \end{aligned} \quad (13)$$

jossa

$$\begin{aligned} P_{00}(s, t) &= \exp\left(-\int_s^t (\alpha_{01}(u) + \alpha_{02}(u)) du\right) \text{ ja} \\ P_{11}(s, t) &= \exp\left(-\int_s^t \alpha_{12}(u) du\right). \end{aligned}$$



**Kuva 2.** Illness-death -mallin tilat ja siirtymät.

Edellä esitetyt määritelmät ovat voimassa vain, kun aikamuuttuja on 'clock-forward' -tyyppinen. Jos aikamuuttuja on 'clock-reset' -tyyppinen, merkitään

$$P_{11,r}(s, t) = P_{11}(s - r, t - r),$$

jossa  $r$  on tilaan 1 siirtymisen ajanhetki. Tulee huomata, että myös siirtymähasardit poikkeavat 'clock-forward'-mallin siirtymähasardeista.

Markov-oletusta noudattavan mallin siirtymätodennäköisyysmatriisiin (7) epäparametrinen Aalen-Johansen -estimaattori (9) määritellään seuraavasti:

$$\hat{\mathbf{P}}(s, t) = \prod_{s < T_k \leq t} (\mathbf{I} + d\hat{\mathbf{A}}(T_k)), \quad (14)$$

jossa

$$\mathbf{I} + d\hat{\mathbf{A}}(T_k) = \begin{bmatrix} 1 - \frac{dN_{01}(T_k) + dN_{02}(T_k)}{Y_0(T_k)} & \frac{dN_{01}(T_k)}{Y_0(T_k)} & \frac{dN_{02}(T_k)}{Y_0(T_k)} \\ 0 & 1 - \frac{dN_{12}(T_k)}{Y_1(T_k)} & \frac{dN_{12}(T_k)}{Y_1(T_k)} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Mallin siirtymätodennäköisyyksien epäparametriset estimaattorit voidaan nyt kirjoittaa seuraavasti:

$$\begin{aligned} \hat{P}_{01}(s, t) &= \sum_{s < T_k \leq t} \hat{P}_{00}(s, T_{k-1}) \frac{dN_{01}(T_k)}{Y_0(T_k)} \hat{P}_{11}(T_k, t), \\ \hat{P}_{02}^0(s, t) &= \sum_{s < T_k \leq t} \hat{P}_{00}(s, T_{k-1}) \frac{dN_{02}(T_k)}{Y_0(T_k)}, \\ \hat{P}_{02}^1(s, t) &= \sum_{s < T_k \leq t} \hat{P}_{01}(s, T_{k-1}) \frac{dN_{12}(T_k)}{Y_1(T_k)}, \end{aligned} \quad (15)$$

jossa

$$\begin{aligned} \hat{P}_{00}(s, t) &= \prod_{s < T_k < t} \left( 1 - \frac{dN_{01}(T_k) + dN_{02}(T_k)}{Y_0(T_k)} \right), \\ \hat{P}_{11}(s, t) &= \prod_{s < T_k < t} \left( 1 - \frac{dN_{12}(T_k)}{Y_1(T_k)} \right). \end{aligned}$$

Siirtymätodennäköisyydet voidaan estimoida myös aineistolle sovitetun mallin tulosten avulla. Sijoittamalla mallista saadut parametriestimaatit  $\hat{\beta}_{hj}$  ja kumulatiivisten perushazardien Breslow'n estimaatit (12) yhtälöön (11) kumulatiiviset siirtymähasardit voidaan estimoida seuraavasti:

$$\hat{A}_{hj}(t; \mathbf{Z}, \theta) = \hat{A}_{hj,0}(t) \exp(\hat{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}). \quad (16)$$

Sijoittamalla siirtymähasardien estimaatit (16) siirtymätodennäköisyyksien lausekkeisiin (13) ja korvaamalla yhtälöiden integraalit summafunktioilla siirtymätodennäköisyydet voidaan estimoida seuraavasti:

$$\begin{aligned} \hat{P}_{01}(s, t) &= \sum_{s \leq T_k \leq t} \hat{P}_{00}(s, T_{k-1}) \hat{\alpha}_{01}(T_k) \hat{P}_{11}(T_k, t), \\ \hat{P}_{02}^0(s, t) &= \sum_{s \leq T_k \leq t} \hat{P}_{00}(s, T_{k-1}) \hat{\alpha}_{02}(T_k), \\ \hat{P}_{02}^1(s, t) &= \sum_{s \leq T_k \leq t} \hat{P}_{01}(s, T_{k-1}) \hat{\alpha}_{12}(T_k), \end{aligned} \quad (17)$$

jossa

$$\begin{aligned} \hat{P}_{00}(s, t) &= \prod_{s \leq T_k < t} \left( 1 - \left( \hat{\alpha}_{01}(T_k) + \hat{\alpha}_{02}(T_k) \right) \right), \\ \hat{P}_{11}(s, t) &= \prod_{s \leq T_k < t} \left( 1 - \hat{\alpha}_{12}(T_k) \right). \end{aligned} \quad (18)$$

Estimoituja siirtymätodennäköisyyksiä voidaan kutsua myös ns. ennustetodennäköisyyksiksi. Illness-death -mallia käytetään luvussa 4, kun tutkitaan posttraumaattisen epilepsian (PTE) vaikutusta kuoleman riskiin aivovamman (traumatic brain injury, TBI) saaneilla potilailla.

### 3.4.1 Ohjelmisto ja laskeminen

Tutkielman analyysit tehtiin R-ohjelmistoa käyttäen. Analyysejä varten tutkielman aineisto lisäksi aineisto tuli muokata analyysiin soveltuvaan muotoon. Aineiston muokkaaminen esitetään liitteessä C. Mallin siirtymähasardien epäparametrinen ja parametrinen estimointi ja siirtymätodennäköisyyksien laskeminen tehtiin `mstate`-paketin funktiota käyttäen [13].

## 4 Aivovammautumisen (TBI) ja epilepsian (PTE) illness-death -malli

Tutkimuksen aineisto kerättiin Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) potilasrekisteristä 1.1.1996–31.12.2013 väliseltä ajalta. Potilasrekisteristä kertyi 2653 aivovamman saanutta potilasta, joista 269 sairastui epilepsiaan. Aineiston laskettu kokonaishenkilöaika oli 13902 vuotta. Kuvassa 3 esitetään tutkielman aineistoon mallintamisessa käytetty illness-death -malli, johon on merkitty myös tilojen 0 ja 1 henkilövuosien lukumäärä ja havaittujen siirtymien lukumäärä. Mallin alkutilaksi 0 valittiin aivovamma (TBI, traumatic brain injury), siirtymätilaksi 1 epilepsia (PTE, posttraumatic epilepsy) ja päättötilaksi 2 kuolema.

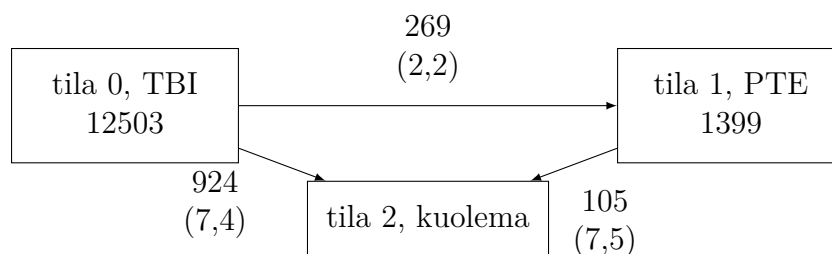
Tilojen välisiä siirtymähasardeja ja mallin tilatodennäköisyyksiä tarkastellaan ensin Nelson-Aalen- ja Aalen-Johansen -estimaattien avulla (luku 4.1). Aikamuuttujaksi  $t$  valittiin aika, joka potilaalla on kulunut aivovammautumisesta.

Aineistosta valittujen taustamuuttujien vaikutusta (ikäryhmä, sukupuoli, vammautumismekanismi, kallonsisäinen operaatio ennen ensimmäistä epilepsiakohtausta, ks. taulukko 1) aivovammapotilaiden kuolleisuuteen tarkastellaan Coxin suhteellisten hasardien mallia käyttäen (luku 4.2). Malleissa selvitetään myös epilepsiaan sairastumisen ja sairastumisajan vaikutusta. Sovitettuja parametrisia malleja käytetään ennustamaan yksilöllisiä siirtymätodennäköisyyksiä (luku 4.3).

### 4.1 Epäparametrinen estimointi

Kumulatiivisten siirtymähasardien Nelson-Aalen -estimaattien perusteella (kuva 4) kuoleman hasardi on korkeimmillaan seurannan alkuvaiheessa sekä epilepsiaan sairastuneilla että epilepsian välttäneillä potilailla. Ensimmäisten viikkojen jälkeen kuoleman hasardi tasoittuu. Myös epilepsian ilmaantuvuus on korkea muutaman viikon sisällä aivovammautumisesta, minkä jälkeen uusia epilepsiatapauksia sattui huomattavasti harvemmin.

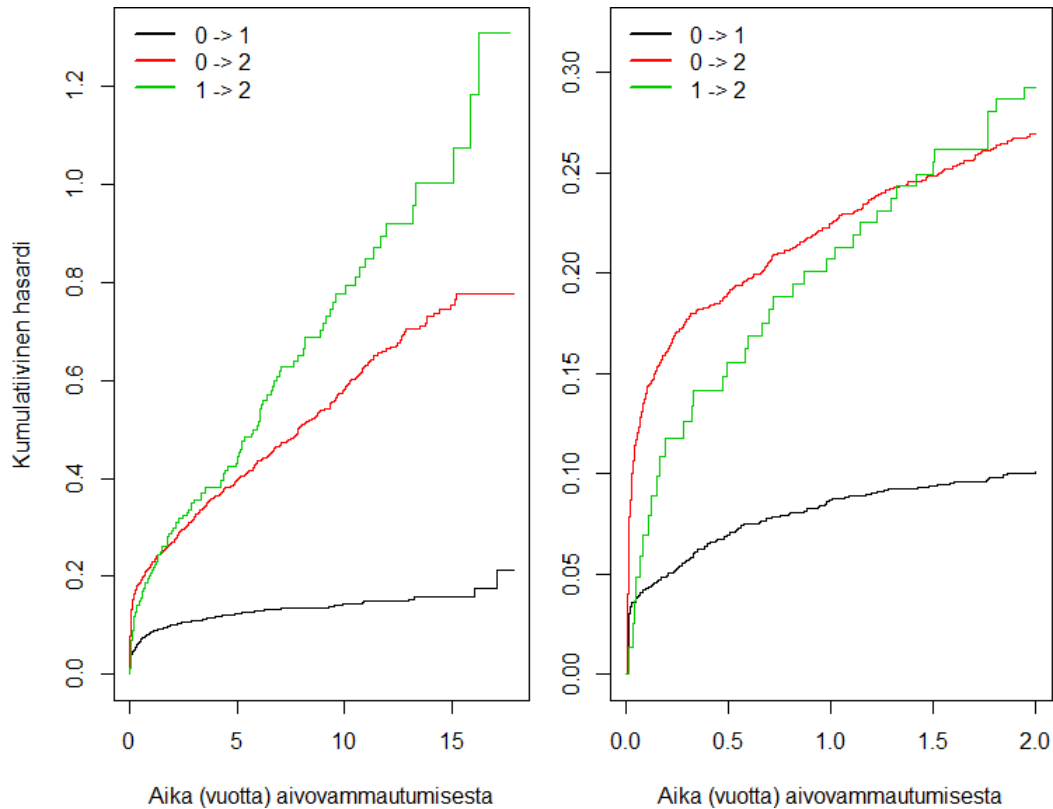
Useissa tutkimuksissa on jo aiemmin osoitettu, että kuoleman hasardi on korkeimmillaan muutamien viikkojen sisällä aivovamman saamisesta [15, 16]. Ensimmäisten seurantaviikkojen aikana havaittavan korkean kuoleman riskin saattaa ai-



**Kuva 3.** Aivovammautumisen (TBI) ja epilepsian (PTE) illness-death -malli. Tilalle 0 (TBI) ja 1 (PTE) on merkitty tutkimusaineiston mukainen tilassa vietettyjen henkilövuosien määrä. Kullekin siirtymälle (nuolet) on merkitty siirtymien lukumäärä ja ilmaantuvuustiheys (per 100 henkilövuotta).

	Siirtymien lukumäärä (ilmaantuvuustiheys)		
	0 → 1	0 → 2	1 → 2
	N=269	N=924	N=105
<b>Ikäryhmä</b>			
< 50-vuotias	87 (0,02)	89 (0,02)	15 (0,03)
≥ 50-vuotias	182 (0,02)	845 (0,10)	90 (0,11)
<b>Sukupuoli</b>			
Nainen	208 (0,02)	610 (0,07)	74 (0,06)
Mies	61 (0,02)	324 (0,09)	31 (0,12)
<b>Aivoverenvuoto</b>			
Kyllä	214 (0,02)	830 (0,09)	87 (0,08)
Ei	55 (0,02)	104 (0,04)	18 (0,06)
<b>Vammautumismekanismi</b>			
Tieonnettomuus	19 (0,01)	57 (0,03)	5 (0,05)
Korkealta putoaminen	30 (0,02)	91 (0,05)	9 (0,06)
Väkivalta	18 (0,02)	30 (0,04)	1 (0,01)
Muu (ml. kaatuminen maan tasalla)	202 (0,02)	756 (0,09)	90 (0,09)
<b>Kallonsisäinen operaatio ennen 1. kohtausta</b>			
Kyllä	120 (0,02)	420 (0,08)	35 (0,09)
Ei	149 (0,02)	514 (0,07)	70 (0,06)

**Taulukko 1.** Siirtymien lukumäärät ja ilmaantuvuustiheydet (per vuosi) alkupe-  
räisessä aineistossa taustamuuttujien mukaan. Tiloissa 0 ja 1 vietettyjen henkilö-  
vuosien lukumäärät ovat 12503 ja 1399.



**Kuva 4.** Siirtymäkohtaisten kumulatiivisten hasardien Nelson-Aalen -estimaatit. Musta käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 1$  (aivovamma  $\rightarrow$  epilepsia), punainen käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 2$  (aivovamma  $\rightarrow$  kuolema) ja vihreä käyrä kuvaa siirtymää  $1 \rightarrow 2$  (epilepsia  $\rightarrow$  kuolema). Vasemmassa kuvassa on koko seuranta-aika, oikeanpuoleisessa kuvassa rajaudutaan kahteen ensimmäiseen seurantavuoteen vammautumisen jälkeen.

heuttaa aivovammasta aiheutunut infektio tai muu komplikaatio. Kun siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  kumulatiivisia hasardeja tarkastelee ensimmäisten seurantaviikkojen jälkeen, huomataan epilepsiaan sairastuneiden potilaiden kumulatiivisen hasardin kasvavan nopeammin kuin epilepsian välttäneillä potilailla. Taulukosta 1 nähdään myös, että siirtymän  $1 \rightarrow 2$  hasardi on monessa muuttujakategoriassa suurempi kuin siirtymällä  $0 \rightarrow 2$ .

Epilepsiaan sairastuminen siis kasvatti kuoleman riskiä potilailla, jotka eivät kuolleet äkillisesti aivovammutumisensa jälkeen. Nelson-Aalen -estimaattien perusteella ei voida olettaa, että siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  välinen hasardisuhde olisi ajasta riippumaton. Estimaatit eivät kuitenkaan ota huomioon potilaiden mahdollisesti erilaisia taustamuuttujien arvoja, joten varsinaisia johtopäätöksiä hasardien suhteellisuusoletuksesta ei tässä vaiheessa voida tehdä.

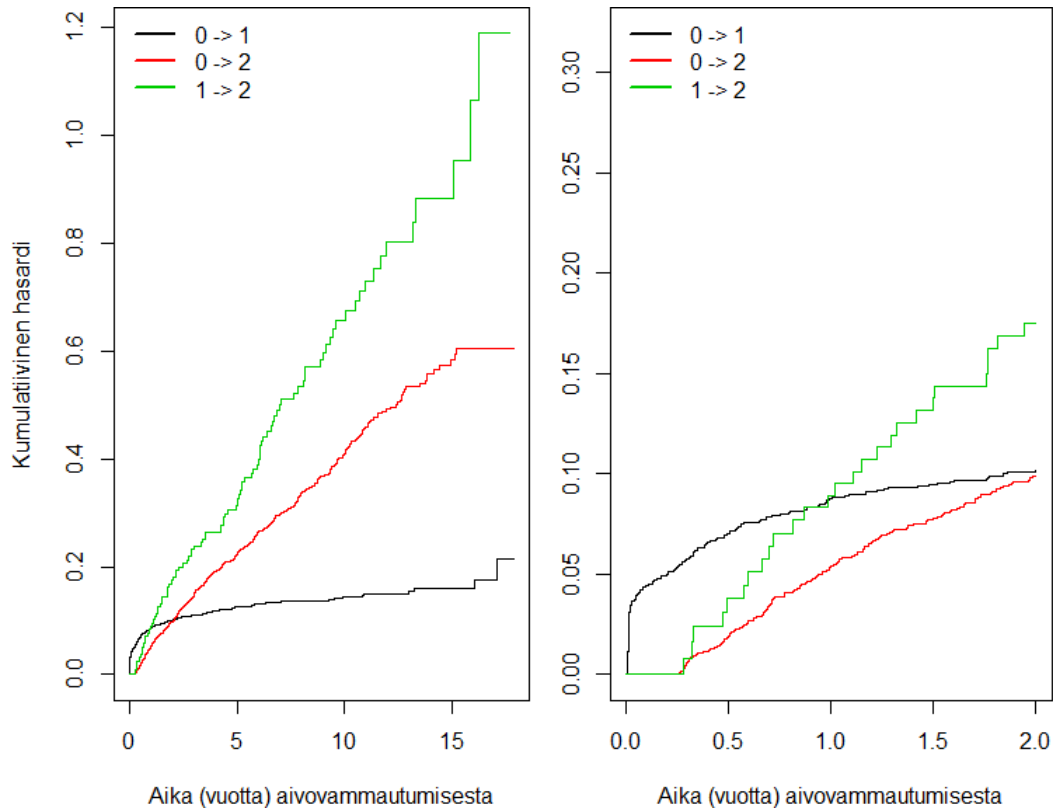
Kuten Uskin tutkielmassa [6], lopullisesta tutkimusaineistosta poistettiin kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana kuolleet yksilöt. Yksilöiden poistamisen tarkoituksena oli tarkastella aineistoa, jossa infektioiden ja muiden komplikaatioiden vaikutus kuolleisuuteen oli tasaantunut.

Havaintojen poiston jälkeen aineisto koostui 2212 potilaasta. Siirtymien luku-

	Siirtymien lukumäärä (ilmaantuvuustiheys)		
	0 → 1 N = 258	0 → 2 N=528	1 → 2 N = 94
<b>Ikäryhmä</b>			
< 50-vuotias	86 (0,02)	47 (0,01)	14 (0,02)
≥ 50-vuotias	172 (0,02)	481 (0,06)	80 (0,10)
<b>Sukupuoli</b>			
Nainen	202 (0,02)	333 (0,04)	68 (0,06)
Mies	56 (0,02)	195 (0,05)	26 (0,10)
<b>Aivoverenvuoto</b>			
Kyllä	204 (0,02)	450 (0,05)	77 (0,07)
Ei	54 (0,02)	78 (0,03)	17 (0,05)
<b>Vammautumismekanismi</b>			
Tieonnettomuus	19 (0,01)	25 (0,01)	5 (0,05)
Korkealta putoaminen	27 (0,02)	43 (0,03)	6 (0,04)
Väkivalta	18 (0,02)	21 (0,03)	1 (0,01)
Muu (ml. kaatuminen maantasalla)	194 (0,02)	439 (0,05)	82 (0,08)
<b>Kallonsisäinen operaatio ennen 1. kohtausta</b>			
Kyllä	117 (0,02)	259 (0,04)	32 (0,05)
Ei	141 (0,02)	269 (0,04)	62 (0,08)

**Taulukko 2.** Siirtymien lukumäärät ja ilmaantuvuustiheydet (tapahtumia per vuosi) taustamuuttujien mukaan aineistossa, josta on poistettu kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana kuolleet yksilöt. Tiloissa 0 ja 1 vietettyjen henkilövuosien lukumäärät ovat 12482 ja 1398.



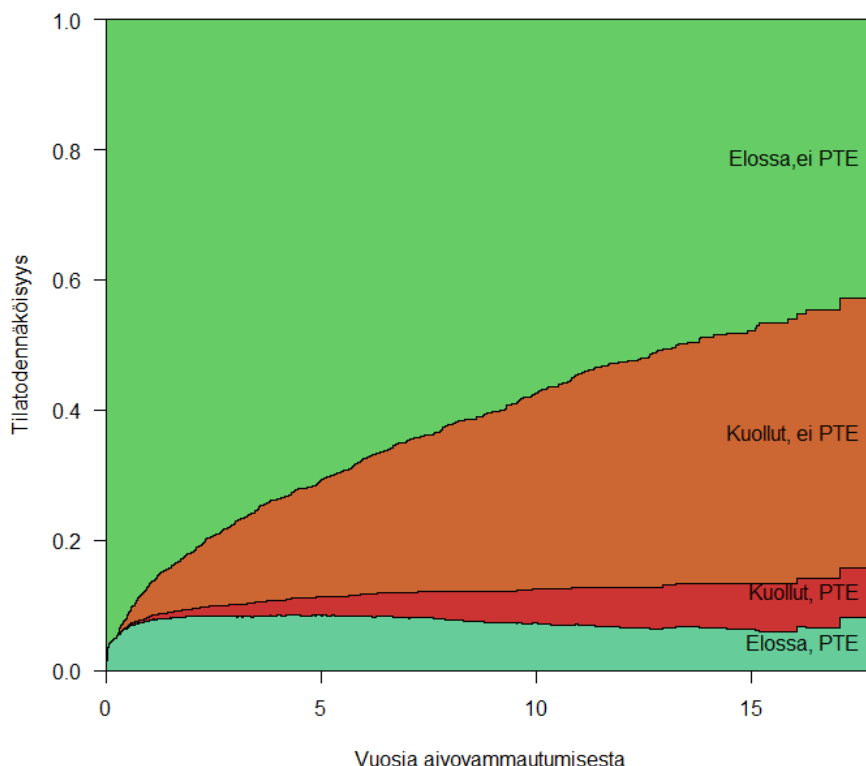


**Kuva 5.** Kumulatiivisten siirtymähasardien Nelson-Aalen -estimaatit rajatulle aineistolle. Musta käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 1$  (aivovamma  $\rightarrow$  epilepsia), punainen käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 2$  (aivovamma  $\rightarrow$  kuolema) ja vihreä käyrä kuvaa siirtymää  $1 \rightarrow 2$  (epilepsia  $\rightarrow$  kuolema). Vasemmassa kuvassa on koko seuranta-aika, oikeanpuoleisessa kuvassa rajaudutaan kahteen ensimmäiseen seurantavuoteen vammautumisen jälkeen.

määrät ja ilmaantuvuustiheydet esitetään taulukossa 2. Taulukon 1 siirtymän  $0 \rightarrow 2$  ryhmäkohtaisiin lukumääriin verrattuna etenkin yli 50-vuotiaita potilaita ja aivo-verenvuodon saaneita potilaita rajautui pois aineistosta. Valtaosa yli 50-vuotiaista vammautui maan tasalla sattuneen kaatumisen seurauksena, joka näkyy myös muun vammautumismekanismien saaneiden potilaiden lukumäärän vähenemisenä. Rajauksen jälkeen siirtymiä  $0 \rightarrow 2$  on melkein puolet vähemmän.

Kuvassa 5 esitettyjen kumulatiivisten siirtymähasardien perusteella epilepsiaan sairastumisella oli kuoleman riskiä lisäävä vaikutus kaikilla ajanhetkillä, kun aivovammautumisesta on kulunut kolme kuukautta. Havaintojen poistolla ei ollut suurta vaikutusta siirtymän  $0 \rightarrow 1$  kumulatiiviseen hasardiin, koska vain 11 potilasta ehti kuolla kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana epilepsiaan sairastumisen jälkeen (vrt. kuvan 4 ja 5 siirtymän  $0 \rightarrow 1$  käyriä). Havaintojen poiston seurauksena voitiin olettaa, että siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  hasardien välinen suhde on ajasta riippumaton.

Kuvassa 6 esitetään mallin tilatodennäköisysestimaatit. Estimaatit on laskettu siirtymätodennäköisyyksien Aalen-Johansen -estimaatteina (ks. kaava 15), joissa kaikki yksilöt aloittavat alkutilasta ajanhetkellä 0.



**Kuva 6.** Epäparametriset tilatodennäköisyysestimaatit. Alkuperäisestä aineistosta on poistettu kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana kuolleet potilaat. PTE (post-traumatic epilepsy) tarkoittaa epilepsiaan sairastumista. Kunkin käyrän välinen etäisyys edustaa todennäköisyyttä olla ko. tilassa. Kuvassa on eroteltu, onko yksilö elossa tai kuollut epilepsiaan sairastuneena (PTE) vai epilepsiaan sairastumisen välttäneen (ei PTE). Yksilöiden poiston seurauksena polkujen  $0 \rightarrow 2$  (Kuollut, ei PTE) ja  $0 \rightarrow 1 \rightarrow 2$  (Kuollut, PTE) tilatodennäköisyydet alkavat kasvaa vasta kolmen kuukauden kohdalla.

## 4.2 Coxin suhteellisten hasardien mallin sovittaminen

Siirtymähasardien parametriseen estimointiin käytettiin Coxin suhteellisten hasardien malleja (ks. luku 2.4.3). Mallien selittäviksi muuttujiksi valittiin ikäkattegoria, sukupuoli, vammautumismekanismi ja se, oliko ennen ensimmäistä epilepsia-kohtausta tehty kallonsisäinen operaatio. Aineistoon sovitettiin kuusi mallia, joilla tutkittiin mm. kahden siirtymän välistä suhteellisuusoletusta sekä aikamuuttujan käyttöä selittäväna muuttujana. Neljä mallia sovitettiin Markov-oletusta noudattaen ja kaksi mallia sovitettiin puoli-Markov-oletusta noudattaen.

Mallin siirtymähasardien puoliparametrinen estimointi aloitettiin tarkastelemalla mallia, jossa siirtymät oli jaettu omiin ositteisiinsa. Mallissa 1 siirtymäkohtaiset

		Malli 1	Malli 2
		$\exp(\beta)$ (95% LV)	$\exp(\beta)$ (95% LV)
<b>Siirtymä 0 → 1</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	0,66 (0,49 - 0,89)	
Ikäryhmä	< 50-vuotias		
	≥ 50-vuotias	0,81 (0,61 - 1,07)	
Vammautumismekanismi	Muu		
	Tieonnettomuus	0,45 (0,28 - 0,74)	
	Putoaminen	0,65 (0,43 - 0,98)	
	Väkivalta	0,90 (0,55 - 1,50)	
Kallonsisäinen operaatio	Ei		
	Kyllä	0,85 (0,66 - 1,09)	
<b>Siirtymä 0 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,22 (1,02 - 1,45)	1,22 (1,02 - 1,46)
Ikäryhmä	< 50-vuotias		
	≥ 50-vuotias	4,58 (3,34 - 6,27)	4,61 (3,37 - 6,31)
Vammautumismekanismi	Muu		
	Tieonnettomuus	0,42 (0,28 - 0,64)	0,42 (0,28 - 0,64)
	Putoaminen	0,59 (0,43 - 0,81)	0,59 (0,43 - 0,81)
	Väkivalta	0,99 (0,63 - 1,56)	0,99 (0,63 - 1,56)
Kallonsisäinen operaatio	Ei		
	Kyllä	0,90 (0,75 - 1,07)	0,90 (0,76 - 1,07)
<b>Siirtymä 1 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,41 (0,89 - 2,24)	1,39 (0,88 - 2,21)
Ikäryhmä	< 50-vuotias		
	≥ 50-vuotias	4,14 (2,16 - 7,95)	3,98 (2,09 - 7,57)
Vammautumismekanismi	Muu		
	Tieonnettomuus	1,32 (0,48 - 3,66)	1,38 (0,50 - 3,76)
	Putoaminen	0,73 (0,31 - 1,71)	0,70 (0,30 - 1,63)
	Väkivalta	0,13 (0,02 - 0,93)	0,14 (0,02 - 0,98)
Kallonsisäinen operaatio	Ei		
	Kyllä	0,57 (0,37 - 0,88)	0,56 (0,37 - 0,86)
Epilepsia			2,22 (1,10 - 4,47)

**Taulukko 3.** Mallien 1 ja 2 parametriestimaatit ja 95%:n luottamusvälit. Parametrit ovat hasardisuhteita.

hasardit yksilölle  $i$  ovat tällöin:

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{01,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{02,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{12,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i).\end{aligned}$$

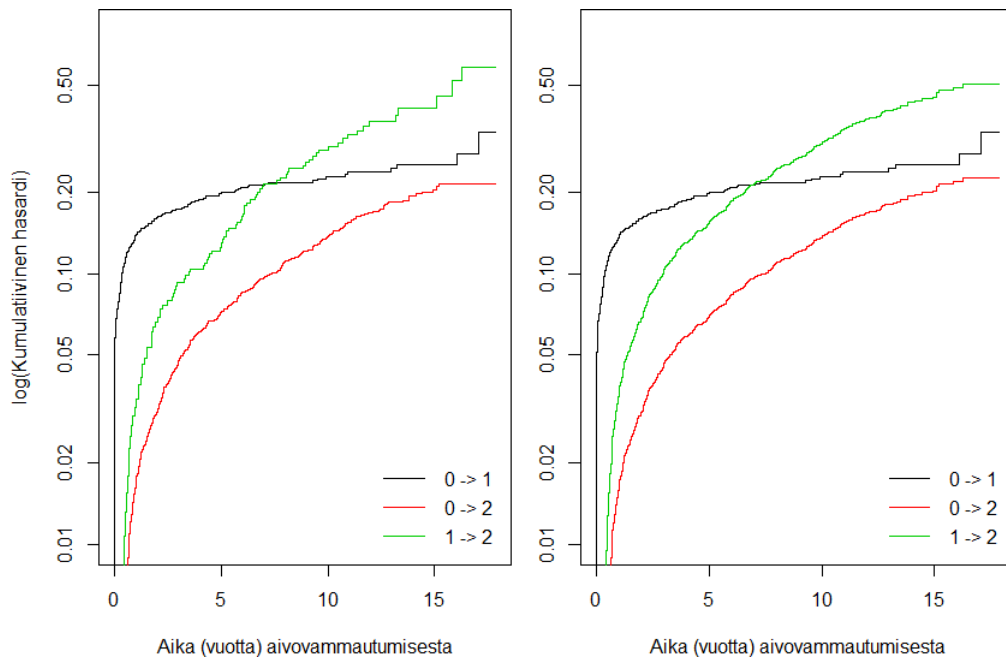
Mallissa 2 oletettiin, että siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  perushasardit ovat suhteellisia. Mallissa epilepsiaan sairastumisen vaikutusta kuoleman riskiin tutkittiin lisäämällä epilepsiaan sairastuminen omaksi parametrikseen  $\gamma$  ja asettamalla siirtymille  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  yhteinen perushasardi  $\alpha_{2,0}(t)$ :

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{1,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i + \gamma).\end{aligned}\tag{19}$$

Mallien 1 ja 2 parametrien estimaatit ja 95%:n luottamusvälit esitetään taulukossa 3. Siirtymän  $0 \rightarrow 1$  parametrien estimaatit on jätetty näyttämättä mallissa 2, koska tältä osin mallin 2 tulokset ovat yhtäpitäviä mallin 1 tulosten kanssa. Mallin 1 tulosten perusteella miehillä oli korkeampi hasardi kuolla, kun taas naisilla oli korkeampi hasardi sairastua epilepsiaan. Kuoleman hasardiin vaikutti eniten potilaan ikä aivovammautumishetkellä, sillä yli 50-vuotiailla oli yli nelinkertainen hasardi kuolla alle 50-vuotiaisiin verrattuna sekä epilepsiaan sairastuneilla (hasardisuhde HR 4,14; 95%:n luottamusväli 2,16 – 7,95) että epilepsian välttäneillä (HR 4,58; 3,34 – 6,27). Vammautumismekasilla on lähes identtinen vaikutus siirtymien  $0 \rightarrow 1$  ja  $0 \rightarrow 2$  hasardeihin, joissa muu vammautumismekanismi lisää epilepsiaan sairastumisen ja kuoleman hasardia. Muihin vammautumismekanismeihin kuului kaatuminen maantasalla, itsemurhayritys tai jokin muu tahaton vammautuminen, mutta selvästi suurin osa luokkaan kuuluvista mekanismeista oli kaatumisia maantasalla. Tulosten perusteella väkivallan seurauksena aivovammautuneilla potilailla on pienempi hasardi kuolla epilepsiaan sairastumisen jälkeen. Kallonsisäisellä operaatiolla ei ole merkittävää vaikutusta siirtymien  $0 \rightarrow 1$  ja  $0 \rightarrow 2$  hasardeihin, mutta epilepsiaan sairastuneilla potilailla kallonsisäinen operaatio vähensi kuoleman hasardia lähes puolella (HR 0,57; 0,37 – 0,88).

Mallissa 2 siirtymien  $1 \rightarrow 2$  ja  $0 \rightarrow 2$  välinen hasardisuhde saa arvon 2,22 (95%:n luottamusväli 1,10 – 4,47), eli epilepsiaan sairastuneilla potilailla kuoleman hasardi on yli kaksinkertainen epilepsian välttäneisiin potilaisiin verrattuna. Muut mallin 2 tulokset ovat lähes samat malliin 1 verrattuna, mikä osaltaan tukee sitä, että mallissa 2 tehty suhteellisuusoletus on mahdollinen.

Mallissa 2 oletetaan, että siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  perushasardien välinen suhde on ajasta riippumaton. Kuvassa 7 esitetään mallien 1 ja 2 logaritmuunnetut perushasardien Breslow'n estimaatit. Mallissa 1 siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  perushasardien välinen suhde ei vaihtelee ajassa eli siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  perushasardien voidaan olettaa noudattavan suhteellisuusoletusta. Suhteellisuusoletusta tarkasteltiin myös Schoenfeld-residuaalien avulla (5). Niiden perusteella epilepsiaan sairastumisen vaikutus kuoleman hasardiin ei riipu ajasta ( $p = 0,31$ ). Residuaalitarkastelussa mallin 2 selittäjistä vain tieonnettomuudesta aiheutuneen vammautumisen vaikutus siirtymän  $0 \rightarrow 1$  vaihteli ajassa ( $p < 0,01$ ). Schoenfeld-residuaalien tulokset esitetään liitteessä D.



**Kuva 7.** Kumulatiiviset perushazardit mallissa 1 (vasen kuva) ja mallille 2 (oikea kuva). Musta käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 1$  (aivovamma  $\rightarrow$  epilepsia), punainen käyrä kuvaa siirtymää  $0 \rightarrow 2$  (aivovamma  $\rightarrow$  kuolema) ja vihreä käyrä kuvaa siirtymää  $1 \rightarrow 2$  (epilepsia  $\rightarrow$  kuolema). Kuvien pystyakselilla asteikko on logaritminen. Mallissa 1 perushazardien ei oleteta noudattavan suhteellisuusoletusta, kun taas mallissa 2 siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  välinen suhteellisuusoletus on tehty (ks. (19)).

Malleissa 3 ja 4 tarkasteltiin, miten epilepsiaan sairastumisen ajanhetki vaikutti kuoleman hasardiin. Merkitään  $t_{01}^i$ :llä epilepsiaan sairastuneen potilaan sairastumisaikaa ja  $\omega$ :lla sairastumisajan vaikutusta. Mallissa 3 siirtymät jaettiin omiin ositteisiinsa, ja siirtymälle  $1 \rightarrow 2$  lisättiin epilepsiaan sairastumisen sairastumisen ajanhetken vaikutus:

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{01,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{02,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t; \mathbf{Z}_i, t_{01}^i, \theta) &= \alpha_{12,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i + t_{01}^i \omega).\end{aligned}$$

Mallissa 4 siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  hazardien oletettiin noudattavan suhteellisuusoletusta :

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{1,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t; \mathbf{Z}_i, t_{01}^i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i + \gamma + t_{01}^i \omega).\end{aligned}$$

Mallien 3 ja 4 tulosten perusteella (taulukko 4) myöhäisempi epilepsiaan sairastumisaika lisää kuoleman hasardia, mutta tämä saattaa johtua myös potilaan ikään-tymisestä. Mallien 2 ja 4 tulosten vertailun perusteella sairastumisajan lisääminen malliin heikentää itse sairauden vaikutusta kuoleman hasardiin. Muilta osin mallien 3 ja 4 tulokset eivät poikkea merkittävästä mallien 1 ja 2 tuloksista. Siirtymän

		Malli 3	Malli 4
		$\exp(\beta)$ (95% LV)	$\exp(\beta)$ (95% LV)
<b>Siirtymä 0 → 1</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	0,66 (0,49–0,89)	
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	0,81 (0,61–1,07)	
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,45 (0,28–0,74)	
	putoaminen	0,65 (0,43–0,98)	
Operaatio	väkivalta	0,90 (0,55–1,50)	
	Ei		
	Kyllä	0,85 (0,66–1,09)	
<b>Siirtymä 0 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,21 (1,02–1,46)	1,22 (1,02–1,48)
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	4,59 (3,35–6,28)	4,59 (3,35–6,28)
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,42 (0,28–0,64)	0,42 (0,28–0,64)
	putoaminen	0,59 (0,43–0,81)	0,59 (0,43–0,81)
Operaatio	väkivalta	0,99 (0,63–1,56)	0,99 (0,63–1,56)
	Ei		
	Kyllä	0,90 (0,75–1,07)	0,90 (0,75–1,07)
<b>Siirtymä 1 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,46 (0,92–2,33)	1,47 (0,92–2,34)
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	4,16 (2,16–8,02)	4,17 (2,18–8,00)
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	1,12 (0,40–3,17)	1,12 (0,40–3,14)
	putoaminen	0,66 (0,28–1,56)	0,64 (0,27–1,50)
Operaatio	väkivalta	0,14 (0,02–1,00)	0,14 (0,02–1,01)
	Ei		
	Kyllä	0,56 (0,36–0,87)	0,56 (0,36–0,85)
Epilepsia			1,86 (0,91–3,82)
Epilepsiaan sairastumisaika		1,14 (1,02–1,28)	1,15 (1,04–1,27)

**Taulukko 4.** Mallien 3 ja 4 parametriestimaatit ja 95%:n luottamusvälit. Parametrit ovat hasardisuhteita.

$0 \rightarrow 1$  mallioletuksiin ei tehty muutoksia, eli kyseistä siirtymää koskevat tulokset ovat identtiset mallin 1 ja 2 tulosten kanssa.

Koska epilepsiaan sairastumisajan havaittiin lisäävän kuoleman hasardia, on aineistoa syytä tarkastella myös puoli-Markov -oletusta noudattavien mallien avulla. Malleissa 5 ja 6 käytettiin 'clock-reset' -tyyppistä aikamuuttujaa, eli siirtymän  $1 \rightarrow 2$  origona toimii ajanhetki, jona sairastuttiin epilepsiaan. Mallin notaatiossa aikamuuttujat  $t_0$  ja  $t_1$  kuvaavat tilassa 0 ja 1 vietettyjä aikoja. Mallissa 5 kullakin siirtymällä on oma perushasardi ja siirtymäkohtaiset parametrit. Siirtymälle  $0 \rightarrow 1$  ajanhetki  $t_{01}$  säilytettiin ajasta riippuvana muuttujana, joka voi vaikuttaa siirtymän  $1 \rightarrow 2$  hasardiin. Mallissa 5 siirtymähasardit kirjoitetaan seuraavasti:

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t_0; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{01,0}(t_0) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t_0; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{02,0}(t_0) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t_1, t_{01}^i; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{12,0}(t_1) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i + t_{01}^i \omega).\end{aligned}$$

Mallissa 6, jossa siirtymien  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  hasardien oletetaan olevan suhteellisia, siirtymähasardit kirjoitetaan seuraavasti:

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t_0; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{1,0}(t_0) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{02}(t_0; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t_0) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \mathbf{Z}_i), \\ \alpha_{12}(t_1, t_{01}^i; \mathbf{Z}_i, \theta) &= \alpha_{2,0}(t_1) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \mathbf{Z}_i + \gamma + t_{01}^i \omega).\end{aligned}$$

Mallien 5 ja 6 tulokset esitetään taulukossa 5. Parametriestimaatit ovat hyvin samankaltaiset kuin malleissa 3 ja 4. Tämä saattaa johtua siitä, että valtaosa potilaista sairastui epilepsiaan muutaman viikon sisällä aivovammautumisesta, eli epilepsiaan sairastumisesta ja aivovammautumisesta kuluneet ajat ovat monella potilaalla melkein samat.

Coxin suhteellisten hasardien mallien tulosten perusteella epilepsiaan sairastumisella on merkittävä vaikutus kuoleman hasardiin. Myös potilaan iän havaittiin kasvattavan kuoleman hasardia. Epilepsiaan sairastumiseen vaikutti eniten potilaan sukupuoli. Vaikka epilepsiaan sairastumisajalla saattaa olla vaikutus kuoleman hasardiin, saattaa se myös johtua potilaan vanhenemisesta.

### 4.3 Ennustetodennäköisyyksien laskeminen

Aineistoon sovitetun mallin avulla voidaan tutkia, miten yksilön tietyt ominaisuudet vaikuttavat todennäköisyyteen olla tietyssä tilassa jollain valitulla ajanhetkellä. Yksilön kovariaattien arvojen sekä estimoitujen parametrien ja perushasardien avulla voidaan laskea yksilön ns. ennustetodennäköisyydet, toisin sanoen laskea ehdollinen todennäköisyys olla tietyssä tilassa kovariaattivektorille  $\mathbf{Z}$  ehdollistettuna. Tässä osiossa lasketaan ennustetodennäköisyydet valituille viiteyksilöille Markov-oletusta noudattaen [3].

Ennustetodennäköisyydet (ks. lausekkeet (17) ja (18)) laskettiin mallista 2 (ks. (19)) saatujen parametriestimaattien ja kumulatiivisten hasardien Breslow'n estimaattien avulla (12). Mallissa siirtymät  $0 \rightarrow 2$  ja  $1 \rightarrow 2$  noudattivat samaa perushasardia, ja siirtymän  $1 \rightarrow 2$  oli lisätty epilepsiaan sairastuminen omaksi kovariaatikseen. Ennustetodennäköisyyksien laskemista varten valittiin kaksi vastakkaiset

		Malli 5	Malli 6
		$\exp(\beta)$ (95% LV)	$\exp(\beta)$ (95% LV)
<b>Siirtymä 0 → 1</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	0,66 (0,49–0,89)	
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	0,81 (0,61–1,07)	
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,45 (0,28–0,74)	
	putoaminen	0,65 (0,43–0,98)	
Operaatio	väkivalta	0,90 (0,55–1,50)	
	Ei		
	Kyllä	0,85 (0,66–1,09)	
<b>Siirtymä 0 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,22 (1,02–1,45)	1,22 (1,02–1,46)
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	4,58 (3,34–6,27)	4,59 (3,35–6,29)
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,42 (0,28–0,64)	0,43 (0,28–0,64)
	putoaminen	0,59 (0,43–0,81)	0,59 (0,43–0,81)
Operaatio	väkivalta	0,99 (0,63–1,56)	0,99 (0,63–1,56)
	Ei		
	Kyllä	0,90 (0,75–1,07)	0,90 (0,75–1,07)
<b>Siirtymä 1 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,44 (0,91–2,30)	1,47 (0,92–2,35)
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	4,14 (2,16–7,94)	4,17 (2,17–7,99)
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	1,12 (0,40–3,10)	1,10 (0,39–3,08)
	putoaminen	0,71 (0,30–1,66)	0,65 (0,28–1,53)
Operaatio	väkivalta	0,14 (0,02–1,01)	0,14 (0,02–1,02)
	Ei		
	Kyllä	0,58 (0,37–0,89)	0,56 (0,36–0,86)
Epilepsia			1,87 (0,91–3,84)
Epilepsiaan sairastumisaika		1,12 (1,02–1,23)	1,14 (1,03–1,25)

**Taulukko 5.** Mallien 5 ja 6 parametriestimaatit ja 95%:n luottamusvälit. Parametrit ovat hasardisuhteita.



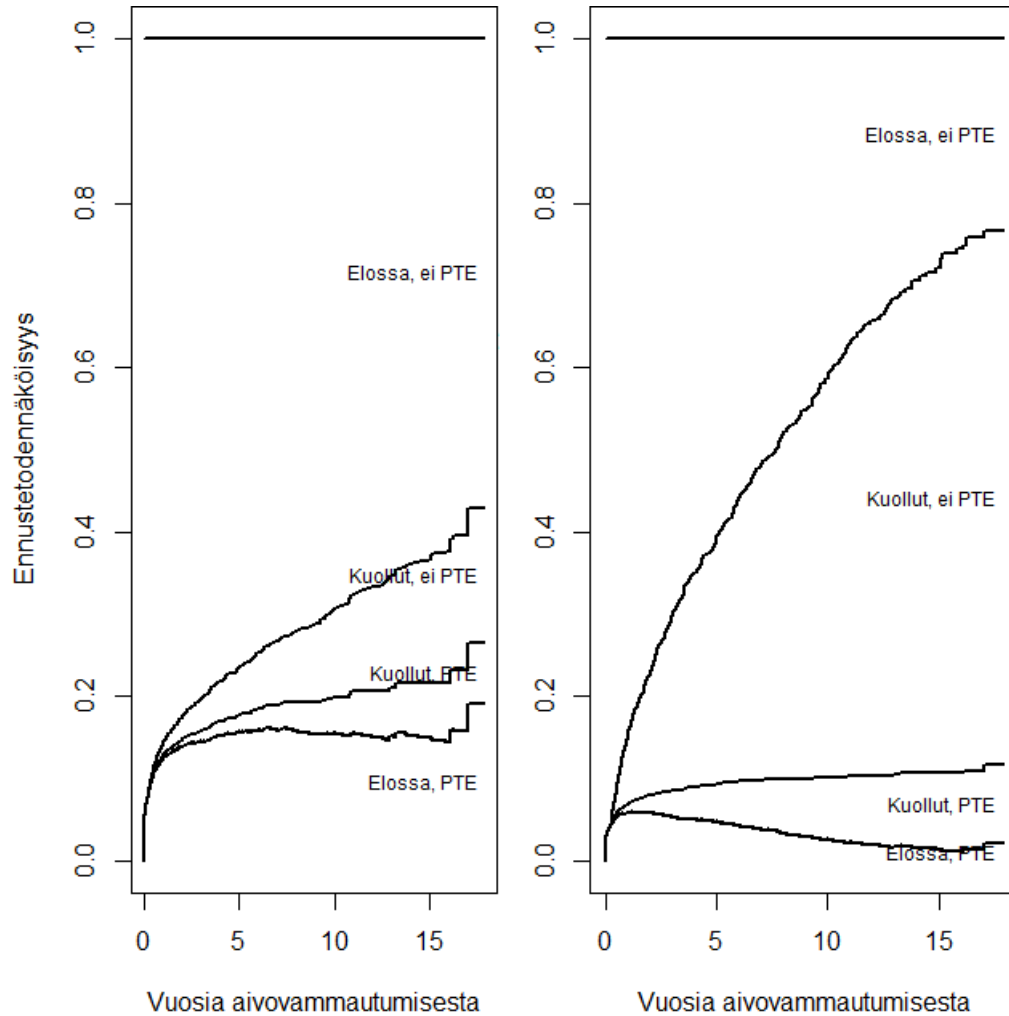
ominaisuudet omaavaa viiteyksilöä. Mallin 2 tulosten perusteella kiinnostavimmat vertailtavat ominaisuudet ovat sukupuoli, ikä, tieto kallonsisäisestä operaatiosta ja PTE. Viiteyksilöiksi valittiin tämän vuoksi alle 50-vuotias nainen, jolle suoritettiin kallonsisäinen operaatio ennen ensimmäistä epilepsiakohtausta (viiteyksilö A), ja yli 50-vuotias mies, jolle ei suoritettu kallonsisäistä operaatiota ennen ensimmäistä epilapsiakohtausta (viiteyksilö B). Molemmille viiteyksilöille valittiin muu vammautumismekanismi.

Kuvassa 8 esitetään ennustetodennäköisyydet kummallekin viiteyksilölle. Kuvis-  
sa käyrien välinen etäisyys esittää ko. tilassa olemisen ehdollista todennäköisyyttä  
valitulla ajanhetkellä. Ennusteiden ajanhetkeksi valittiin  $s = 0$ , eli aika jolla poti-  
las sai aivovamman. Kuvan tulosten perusteella viiteyksilön B kuoleman hasardi on  
paljon suurempi, mutta epilepsiaan sairastumisen hasardi on viiteyksilöön A verrat-  
tuna pienempi. Kuvassa 9 esitetään ennustetodennäköisyydet samoille viiteyksilöille,  
mutta todennäköisyydet on laskettu ajanhetkeltä  $s = 0,25$ , kun yksilön oletetaan  
olevan alkutilassa (ei epilepsiaa) kolme kuukautta aivovammautumisen jälkeen. Täl-  
lä on vaikutus etenkin epilepsiaan sairastumisen todennäköisyyteen.

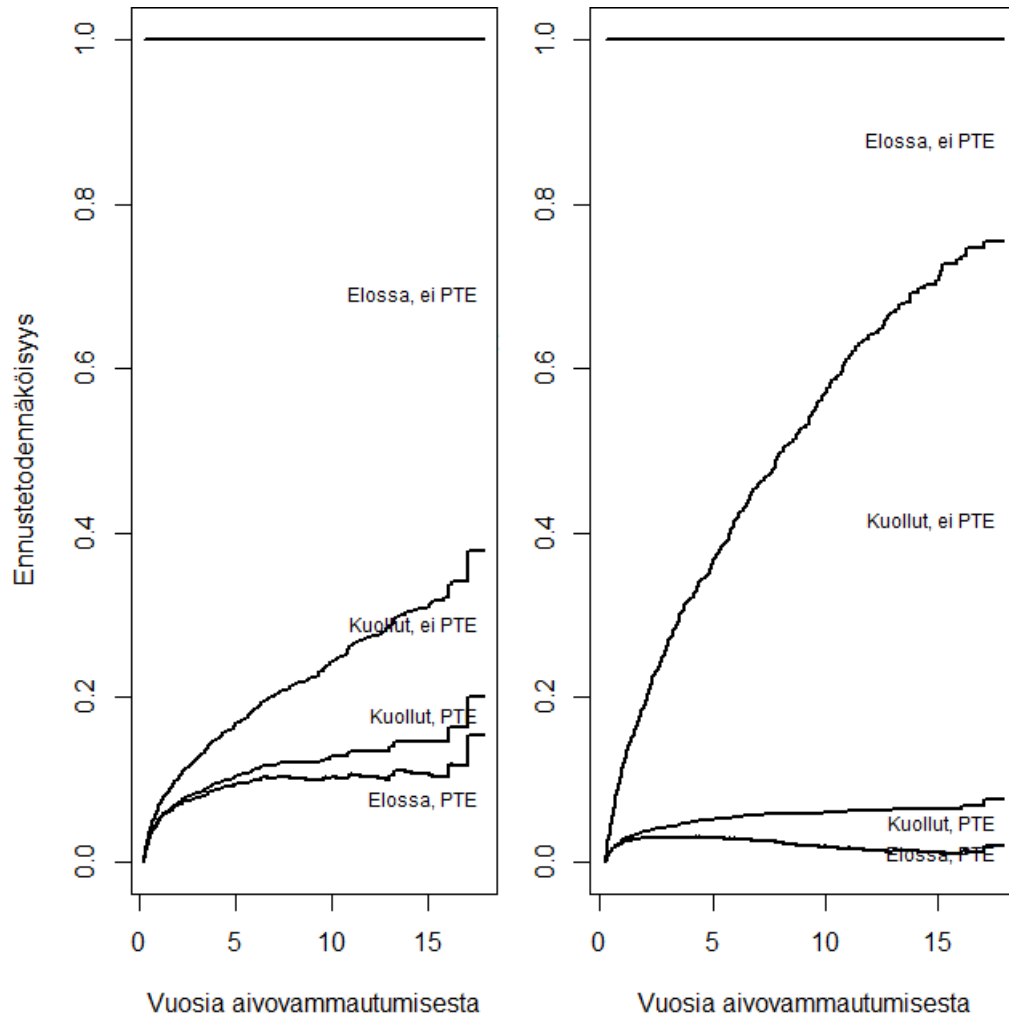
Viiteyksilöllä A todennäköisyys kuolla 15 vuoden aikana aivovammautumisesta  
( $s = 0$ ) on 0,22 (kuva 8). Kun oletetaan, että epilepsiaan ei ole sairastuttu kol-  
men ensimmäisen seurantakuukauden aikana ( $s = 0,25$ ), todennäköisyys kuolla 15  
vuoden aikana aivovammautumisesta on 0,20 (kuva 9). Aikaisemmilla aikapisteillä  
erot ovat vielä pienempiä. Vastaavasti viiteyksilöllä B kuoleman todennäköisyys py-  
syy kaikilla aikapisteillä lähes samana, vaikka oletattaisiin, että potilas ei sairastu  
kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana.

Kuvassa 10 esitetään eloonjäämistodennäköisyydet kahdeksalle eri viiteyksilölle.  
Yksilöt on jaettu eri kategorioihin ikäryhmän, sukupuolen ja epilepsiaan sairastu-  
misen perusteella. Muut kovariaattiarvot on asetettu perusarvoiksi (muu vammau-  
tuumismekanismi, ei kallonsisäistä operaatiota). Todennäköisyydet on laskettu kol-  
men kuukauden kohdalta. Yhtenäisellä viivalla esitetyt todennäköisyydet kuvaavat  
eloonjäämistodennäköisyyttä yksilöille, jotka eivät sairastaneet epilepsiaa kolmen  
kuukauden sisällä aivovammautumisesta ( $1 - \hat{P}_{02}^0(0,25, t) - \hat{P}_{02}^1(0,25, t)$ ). Katkoviival-  
la esitetyille todennäköisyyksille oletettiin, että yksilö oli jo sairastunut epilepsiaan  
( $1 - \hat{P}_{12}(0,25, t)$ ).

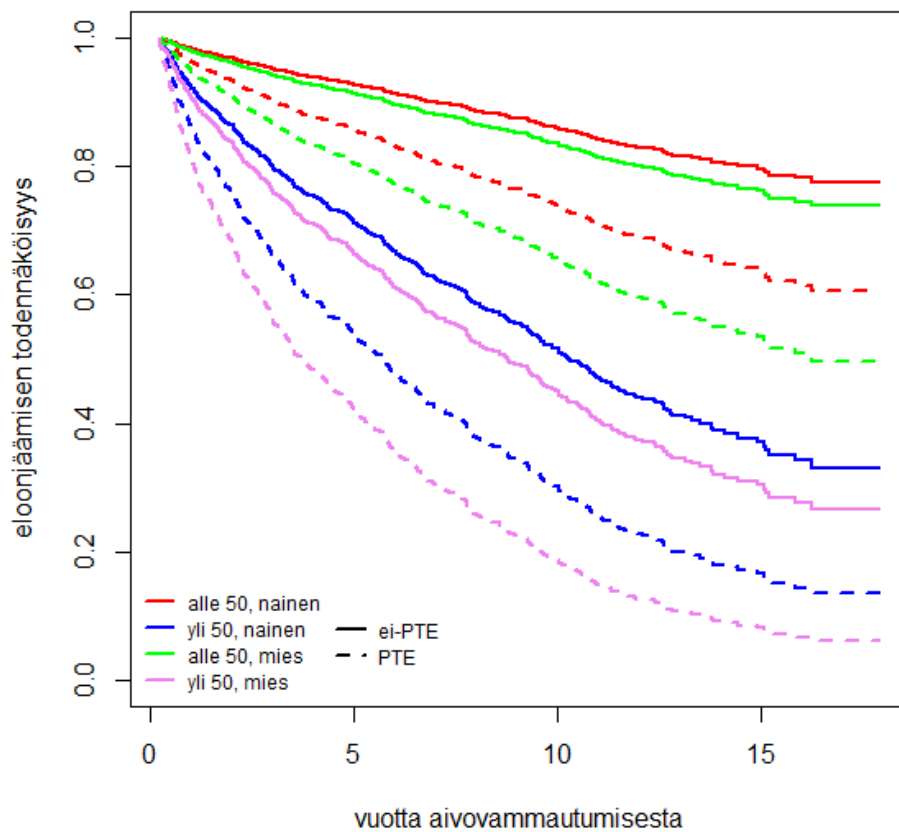
Kuvan tuloksista näkee selvästi ikäryhmien välisen eron eloonjäämistodennä-  
köisyyksissä. Samalla nähdään, että etenkin alle 50-vuotiailla miehillä epilepsiaan  
sairastuminen laskee eloonjäämistodennäköisyyttä merkittävästi. Alle 50-vuotiailla  
käyrät laskevat melko lineaarisesti, kun taas yli 50-vuotiaista suurin osa kuolee vii-  
den ensimmäisen seurantavuoden aikana.



**Kuva 8.** Viiteyksilöiden ennustetodennäköisyydet ajanhetkeltä, jolla potilas sai aivovamman. Vasemmassa kuvassa ennusteet viiteyksilölle A ja oikeassa kuvassa viiteyksilölle B. Viiteyksilö A on alle 50-vuotias nainen, jolle suoritettiin kallonsisäinen operaatio ennen ensimmäistä epilepsiakohtausta, ja viiteyksilö B on yli 50-vuotias mies, jolle ei suoritettu kallonsisäistä operaatiota ennen ensimmäistä epilepsiakohtausta. Käyrien välinen etäisyys edustaa tilassa olemisen ehdollista todennäköisyyttä. Viiteyksilön A todennäköisyys epilepsiaan sairastumiseen on viiteyksilöä B korkeampi, kun taas viiteyksilön B kuoleamisen todennäköisyys on korkeampi, minkä suurin selittäjä on viiteyksilön B ikäryhmä. PTE (post-traumatic epilepsy) tarkoittaa epilepsiaan sairastumista.



**Kuva 9.** Viiteyksilöiden ennustetodennäköisyydet ajanhetkeltä kolme kuukautta aivovammutumisen jälkeen. Vasemmassa kuvassa ennusteet viiteyksilölle A ja oikeassa kuvassa viiteyksilölle B. Kuvaan 8 verrattuna epilepsiaan sairastumisen ja epilepsiaan sairastumisen jälkeisen kuoleman todennäköisyys on pienempi molemmilla viiteyksilöillä. PTE (post-traumatic epilepsy) tarkoittaa epilepsiaan sairastumista



**Kuva 10.** Eloonjäämisennusteet viiteyksilöille, jotka on jaettu iän, sukupuolen ja epilepsiaan sairastumisen perusteella. PTE (post-traumatic epilepsy) tarkoittaa epilepsiaan sairastumista. Yhtenäisellä viivalla esitetyt todennäköisyydet kuvaavat eloonjäämisen todennäköisyyttä yksilöille, jotka eivät sairastaneet epilepsiaa kolmen kuukauden sisällä aivovammutumisesta. Katkoviivalla esitetyille todennäköisyyksille oletettiin, että yksilö oli jo sairastunut epilepsiaan.

## 5 Pohdinta

Tässä tutkielmassa kerrattiin elinaika-analyysin perusteita sekä esiteltiin keskeisiä monitilamallintamiseen käytettäviä menetelmiä. Tutkielman sovelluksessa käytettiin illness-death -mallia, joka on laajalti käytetty monitilamallin erikoistapaus. Tutkimusongelmana oli, kuinka aivovammutumisen jälkeinen epilepsia vaikuttaa potilaan elinaikaan. Tutkielman aineistona olivat Turun yliopistollisen keskussairaalan potilasrekistä valitut potilaat, jotka olivat saaneet aivovamman jonkin tapahtuman seurauksena. Tutkielman aineistoa tarkasteltiin ensin epäparametriseen menetelmän, mitä seurasi parametriseen mallin sovittaminen.

Aineiston epäparametriseen arviointiin käytettiin muuttujakohtaisia siirtymien lukumääriä, kumulatiivisten siirtymähasardien Nelson-Aalen -estimaatteja sekä tilatodennäköisyyksien Aalen-Johansen -estimaatteja. Tämän analyysin perusteella jatkoanalyysistä päätettiin jättää pois kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana kuolleet potilaat. Näin minimoitiin aivovammasta aiheutuneiden infektioiden ja muiden komplikaatioiden vaikutus kuoleman riskiin. Muokattua aineistoa käytettiin puoliparametriseen estimoinnissa, jossa aineistolle sovitettiin yhteensä kuusi erilaista Coxin suhteellisten hasardin mallia. Malleissa, joilla tarkasteltiin epilepsiaan sairastumisen vaikutusta, epilepsiaan sairastuneiden ja epilepsian välttämien potilaiden kuoleman hasardien oletettiin olevan suhteellisia. Näin epilepsiaan sairastumisen vaikutusta voitiin tarkastella yksittäisen parametrin avulla. Myös sairastumisajan vaikutusta tutkittiin. Kuudesta mallista neljä sovitettiin Markov-oletusta noudattaen, jonka jälkeen kahden viimeisen mallin sovittaminen tehtiin puoli-Markov-oletusta noudattaen.

Suhteellisten hasardien mallin tulosten perusteella epilepsiaan sairastumisella oli kuoleman hasardia kasvattava vaikutus. Sairastumisen lisäksi vanhemmilla potilailla oli korkeampi kuolevuus, ja sairastuneilla potilailla epilepsia-kohtausta edeltäneen kallon sisäisen operaatiolla oli kuolevuutta vähentävä vaikutus. Naisilla oli miehiin verrattuna korkeampi epilepsiaan sairastumisen hasardi. Vammautumismekanismilla, joka sisälsi maantasalla sattuneet kaatumiset, oli epilepsiaan sairastumisen ja kuoleman riskiä lisäävä vaikutus. Väkivallasta aiheutuneen aivovamman saaneilla potilailla kuoleman riski oli muihin vammamutismekanismeihin verrattuna alhaisempi epilepsiaan sairastumisen jälkeen. Myöhäisellä sairastumisajalla havaittiin kuoleman hasardia lisäävä vaikutus, mutta tämän syy saattoi kuitenkin olla potilaiden ikääntyminen eikä varsinaisesti epilepsian välttämienä vietetty aika.

Puoli-Markov-oletusta noudattavissa malleissa aikamuuttuja kuvasi tilassa vietettyä aikaa, eli siirtymän aikamuuttujana oli joko aivovammutumisesta tai epilepsiaan sairastumisesta kulunut aika. Tulosten perusteella aikamuuttujan tyyppillä ei kuitenkaan ollut vaikutusta mallin tuloksiin. Tämä todennäköisesti johtuu siitä, että suurimmalla osalla epilepsiaan sairastuneista potilaista ensimmäinen epilepsia-kohtausta havaittiin pian aivovammutumisen jälkeen.

Samasta aineistosta aiemmin tehdyssä analyysissä [6] poistettiin kolmen ensimmäisen seurantakuukauden aikana kuolleet potilaat, minkä lisäksi epilepsiaan sairastuneet potilaat kaltaistettiin kahden epilepsian välttämien potilaan kanssa. Tutkimuksessa käytettiin kaksitilaista mallia, jossa epilepsiaan sairastuminen asetettiin omaksi kovariaatikseen. Koska Uskin tutkielman mallissa oli vain yksi tutkittava ha-

sardi, voitiin mallilla tarkastella vain kuoleman hasardiin vaikuttavia tekijöitä. Mallilla ei myöskään voitu havaita selittävien muuttujien vaikutuksen muutosta kuoleman hasardiin epilepsiaan sairastumisen jälkeen. Tämän tutkielman illness-death-mallilla havaittiin vammautumismekanismiin ja kallonsisäisen operaation vaikutuksen muutos epilepsiaan sairastumisen jälkeen.

Tutkielmassa ennustetodennäköisyyksien laskeminen tehtiin Coxin suhteellisten hasardien mallista saatuja parametriestimaatteja käyttäen. Ennustetodennäköisyyksien avulla vertailtiin erilaisten viiteyksilöiden todennäköisyyksiä olla tietyssä tilassa jollain valitulla ajanhetkellä. Todennäköisyyksien esittämistä varten osa selittävien muuttujien arvoista asetettiin vertailutason arvoihin, jotta tärkeimpien muuttujien vaikutusta voitiin tutkia ilman, että tulosten luettavuus kärsisi. Todennäköisyydet laskettiin aivovammautumisen ajanhetkeltä ja kolme kuukautta aivovammautumisen jälkeen ehdolla, että viitepotilaat eivät olleet vielä sairastuneet epilepsiaan.

Tutkielma keskittyi erityisesti esittelemään eri menetelmien käyttöä. Jatkotarkastelulla voitaisiin etsiä tutkielmassa esitetylle aineistolle paras mahdollinen sovite ja sitä kautta pyrkiä paremmin löytämään aivovammapotilaiden kuoleman hasardiin vaikuttavia tekijöitä. Uskin tutkielmassa käytettiin kaltaistamista, jossa yhtä epilepsiaa sairastavaa potilasta kohden oli kaksi epilepsian välttäneitä iältään ja sukupuoleltaan vastaavaa potilasta. Tällä pyrittiin parantamaan potilaiden välistä verrattavuutta. Kaltaistaminen voisi mahdollisesti parantaa epilepsiaan sairastuneiden ja epilepsian välttäneiden potilaiden välistä vertailua myös tässä tutkielmassa. Tutkielman aineisto sisälsi useita muuttujia, joita olisi voitu käyttää tämän tutkielman analyyseissä. Aineiston käsittely eri menetelmillä aiheen tuntevan tutkijan asiantuntemuksella auttaisi selittävien muuttujien valinnassa sekä mallin tulosten tulkitsemisessä. Esimerkiksi eloonjäämistodennäköisyyksien laskemiseen voitaisiin valita potilasprofileja, joilla saataisiin tutkielman ongelman kannalta mielenkiintoisempia tuloksia.

Tässä tutkielmassa keskityttiin Markov- ja puoli-Markov-oletusta noudattaviin malleihin. Monitilamallin estimointiin on kehitetty myös menetelmiä, joissa Markov-oletusta ei tehdä. Tutkielmassa olisi voitu esitellä myös muita parametrisia ja epäparametrisia estimointimenetelmiä ja vertailla niiden käyttöä (ks. esim. [1, 17]).

Tutkielmalla osoitettiin, että monitilamallin parametrinen estimointi ja siirtymätodennäköisyyksien laskeminen Markov-malleissa onnistuu luontevasti. Vaikka tutkielman sovelluksessa käytettiin melko yksinkertaista monitilamallia, voidaan esitetyt menetelmät sovittaa myös monimutkaisemmille malleille. Monitilamallin sovitamiseen ja graafiseen esittämiseen löytyy etenkin R:stä lukuisia eri paketteja.

## Viitteet

- [1] L. Meira-Machado, J. de Uña-Álvarez, C. Cadarso-Suárez, P. K. Andersen. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res* 2008;**18**(2):195–222.
- [2] P.K. Andersen, N. Keiding. Multistate-models for event history analysis. *Stat Methods Med Res* 2002;**11**:91–115.
- [3] H. Putter, M. Fiocco, R.B. Geskus. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;**26**:2389–2430.
- [4] T. Xu, X. Yu, S. Ou. Risk factors for posttraumatic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2017;**67**:1–6.
- [5] J. Englander, T. Bushnik, J.M. Wright, L. Jamison, T.T. Duong. Mortality in late post-traumatic seizures. *J Neurotrauma* 2009;**26**:1471–1477.
- [6] J. Uski, S. Lamusuo, S. Teperi, E. Löyttyniemi, O. Tenovuo. Mortality after traumatic brain injury and the effect of posttraumatic epilepsy. *Neurology* 2018;**91**:878–883.
- [7] J.D. Kalbfleisch, R.L. Prentice. The statistical analysis of failure time data. *Wiley* 1980.
- [8] D.R. Cox. Partial likelihood. *Biometrika* 1975;**62**(2):269–275.
- [9] N. Keiding. Event history analysis. *Annu Rev Stat Appl* 2014;**1**:333–360.
- [10] Ø. Borgan. Three Contributions to the Encyclopedia of Biostatistics: The Nelson-Aalen, Kaplan-Meier, and Aalen-Johansen. *Matematisk Institutt, Universitetet i Oslo* 1997.
- [11] D.G. Kleinbaum, M. Klein. Survival analysis: a self-learning text. *Springer* 2012.
- [12] P.K. Andersen, Ø. Borgan, R.D. Gill, N. Keiding. Statistical Models Based on Counting Processes. *Springer* 1992.
- [13] H. Putter. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. Analyses using the mstate package. 2020;<https://cran.r-project.org/web/packages/mstate/vignettes/Tutorial.pdf>.
- [14] D. Schoenfeld. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;**69**(1):239–241.
- [15] T.M. McMillan, G.M. Teasdale, C.J. Weir, E. Stewart. Death after head injury: the 13 year outcome of a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;**82**:931–935.

- [16] I.J. Baguley, M.T. Nott, A.A. Howle. Late mortality after severe traumatic brain injury in New South Wales: a multicentre study. *Med J Aust* 2012;**196**:40–45.
- [17] N. Gunnes, O. Borgan, O.O. Aalen. Estimating stage occupation probabilities in non-Markov models. *Lifetime Data Anal* 2007;**13**:211–240.



## Liite A Kumulatiivisen hasardin epäparametrinen estimointi

Prosessin  $N(t)$  kasvun ehdollinen odotusarvo annetulla historialla  $\mathcal{F}_{t-}$  kirjoitetaan seuraavasti [12]:

$$\begin{aligned} E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-}) &= E\left(\sum_{i=1}^n 1\{t_i \in [t, t+dt[, \delta_i = 1|\mathcal{F}_{t-}\}\right) \\ &= \sum_{i=1}^n \lambda_i(t) = \lambda(t), \end{aligned}$$

jossa prosessia  $\lambda(t)$  kutsutaan prosessin  $N(t)$  intensiteetiksi. Se voidaan merkitä riskiprosessin ja hasardifunktion avulla muodossa:

$$\lambda(t) = Y(t)\alpha(t)dt,$$

jossa  $\alpha(t)$  on hasardifunktio. Intensiteettiprosessin  $\lambda(t)$  arvo voidaan määrätä kaikille ajanhetkille  $t$ , kun prosessin historia  $\mathcal{F}_{t-}$  on tunnettu. Integroimalla yli ajan saadaan kumulatiivinen intensiteettiprosessi:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u)du.$$

Laskuriprosessin  $N(t)$  ja kumulatiivisen intensiteettiprosessin  $\Lambda(t)$  erotuksena määritellään ns. martingaali:

$$M(t) = N(t) - \Lambda(t).$$

Koska sekä  $E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-}) = \lambda(t)$  että  $E(d\Lambda(t)|\mathcal{F}_{t-}) = \lambda(t)$ , martingaaliprosessin lisäyksen  $dM(t)$  ehdollinen odotusarvo on nolla:

$$E(dM(t)|\mathcal{F}_{t-}) = E(dN(t) - d\Lambda(t)|\mathcal{F}_{t-}) = 0. \quad (\text{A1})$$

Martingaaliprosessia voidaan hyödyntää kumulatiivisen hasardin epäparametrisessa estimoinnissa. Prosessin  $N(t)$  lisäys voidaan kirjoittaa seuraavasti:

$$dN(t) = d\Lambda(t) + dM(t) = Y(t)\alpha(t)dt + dM(t).$$

Kertomalla puolittain termillä  $J(t)/Y(t)$ , missä  $J(t) = 1(Y(t) > 0)$ , saadaan

$$\frac{J(t)}{Y(t)}dN(t) = J(t)\alpha(t)dt + \frac{J(t)}{Y(t)}dM(t).$$

Integroimalla yli ajan  $t$  saadaan

$$\int_0^t \frac{J(u)}{Y(u)}dN(u) = \int_0^t J(u)\alpha(u)du + \int_0^t \frac{J(u)}{Y(u)}dM(u).$$

Yhtälön (A1) tuloksen perusteella nähdään, että

$$E\left(\frac{J(t)}{Y(t)}dM(t)|\mathcal{F}_{t-}\right) = \frac{J(t)}{Y(t)}E(dM(t)|\mathcal{F}_{t-}) = 0.$$

Laskuriprosesseja käyttäen kumulatiivinen hasardi voidaan siis estimoida epäparametrisesti Nelson-Aalen -estimaattorin avulla:

$$\hat{A}(t) = \int_0^t \frac{J(u)}{Y(u)}dN(u) \simeq \int_0^t J(u)\alpha(u)du = A(t).$$

## Liite B Tulointegrointi

Olkoon  $\mathbf{X}(t), t \in \mathcal{T}$  matriisi-arvoinen funktio. Sen tulointegraali  $\mathbf{Y}$  välille  $[0, t], t \in \mathcal{T}$  määritellään seuraavasti [9]:

$$\mathbf{Y}(t) = \Pi_0^t(\mathbf{I} + d\mathbf{X}(s)) = \lim_{\max|t_i - t_{i-1}| \rightarrow 0} \prod (\mathbf{I} + \mathbf{X}(t_i) - \mathbf{X}(t_{i-1}))$$

jossa  $\mathbf{I}$  on identiteettimatriisi ja  $t_0 < \dots < t_n$  on välin  $[0, t]$  ositus. Kun  $\mathbf{X}$  on porrask-funktio, tulointegraalista tulee äärellinen yli ajanhetkien  $t_i, i = 1, \dots, n$ , laskettava tulo:

$$\mathbf{Y}(t) = \prod_{k=1}^K (\mathbf{I} + d\mathbf{X}(t_k)).$$

## Liite C Aineiston muokkaus

Ennen varsinaista analyysiä tutkielman aineisto piti muokata illness-death -mallin soveltamiseen soveltuvaan muotoon. Aineisto esitetään aluksi muodossa, jossa kukin rivi vastaa yhtä yksilöä. R:ssä aineisto esitetään seuraavasti:

ID	Sex	Age	PTE	Death	TTPTE	Time
1	1	51	0	0	NaN	591
2	2	70	0	1	NaN	2846
3	2	55	1	0	238	1988
4	1	72	1	1	105	3835

Muuttujat `Death` ja `PTE` ovat siirtymäindikaattoreita, jotka kertovat onko yksilöllä tapahtunut siirtymä tilaan "epilepsia" tai "kuolema". Jos molemmat muuttujat saavat arvon 1, yksilö on siirtynyt tilaan "kuolema" tilasta "epilepsia". `TTPTE` on epilepsiaan sairastumisaika ja `Time` on aika aivovammautumisesta, jolla yksilö joko kuolee tai sensuroituu.

Esimerkin aineistossa potilas 1 ei sairastunut epilepsiaan eikä kuollut (`Death` = 0 ja `PTE` = 0) ja sensuroitui ajanhetkellä 591. Potilas 2 ei sairastunut epilepsiaan (`PTE` = 0), mutta kuoli (`Death` = 1) ajanhetkellä 2846. Potilas 3 sairastui epilepsiaan ajanhetkellä 238 (`PTE` = 1 ja `TTPTE` = 238) ja sensuroitui ajanhetkellä 1988. Potilas 4 sairastui epilepsiaan ajanhetkellä 105 ja kuoli ajanhetkellä 3835.

Monitilamallin soveltamista varten käytettiin `mstate`-paketista löytyvää `msprep()`-funktioita. Sen avulla aineisto voitiin asettaa ns. long-formaattiin eli muotoon, jossa jokainen aineiston rivi vastasi siirtymää, jonka riskijoukossa potilas on:

id	from	to	trans	Tstart	Tstop	time	status	Sex	Age
1	0	1	0->1	0	591	591	0	1	51
1	0	2	0->2	0	591	591	0	1	51
2	0	1	0->1	0	2846	2846	0	2	70
2	0	2	0->2	0	2846	2846	1	2	70
3	0	1	0->1	0	238	238	1	1	55
3	0	2	0->2	0	238	238	0	1	55

3	1	2	1->2	238	1988	1750	0	1	55
4	0	1	0->1	0	105	105	1	1	72
4	0	2	0->2	0	105	105	0	1	72
4	1	2	1->2	105	3835	3730	1	1	72

Muuttujat `from` ja `to` ovat siirtymän alku- ja lopputilat, `Tstart` ja `Tstop` ovat ajanhetket, joilla tilaan `from` saavutaan ja tilasta poistutaan. Muuttuja `time` on tilassa vietetty aika ja `status` on indikaattorimuuttuja siirtymän sattumiselle.

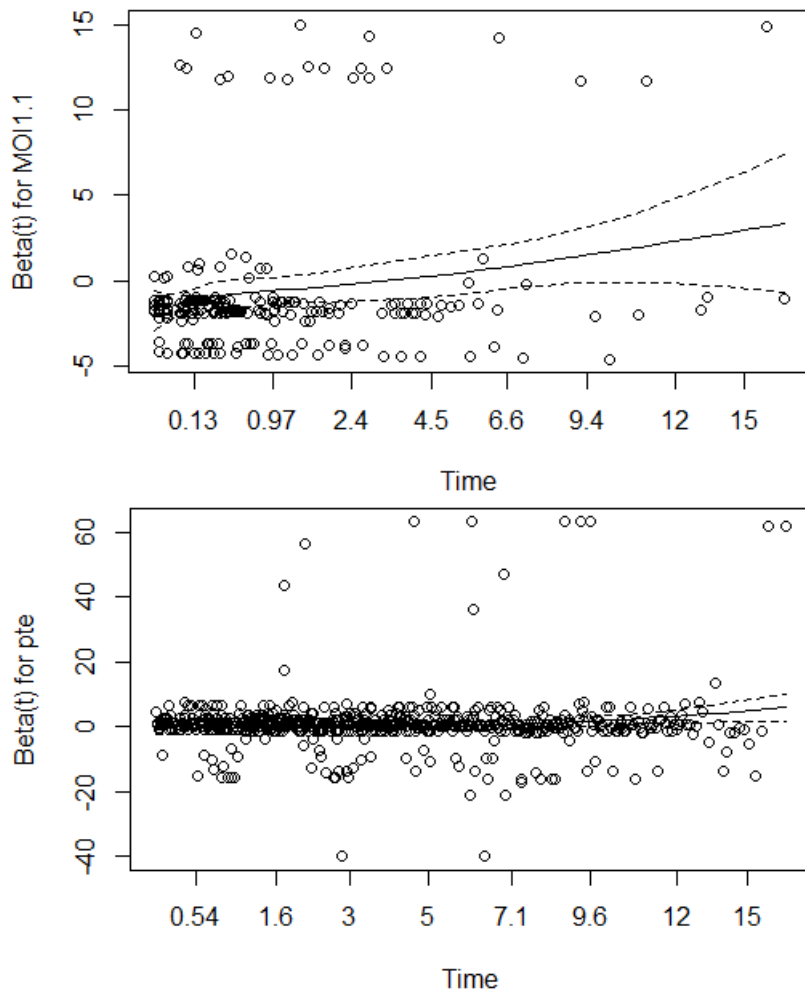
Potilaiden 1 ja 2 tiedot esitetään kahdella rivillä, jossa kukin rivi edustaa siirtymää pois tilasta 0. Potilaalla 1 on `status` = 0 molemmilla riveillä, koska potilas ei sairastunut epilepsiaan eikä kuollut. Potilas 2 kuoli ajanhetkellä 2846, eli potilaalla on `status` = 1 ja `Tstop` = 2846 siirtymälle `0` → `2` (`trans` = `0->2`). Potilailla 3 ja 4 on myös rivit siirtymille `0` → `1` ja `0` → `2`. Epilepsiaan sairastumisen jälkeen (`status` = 1 siirtymälle `0` → `1`) kummallekin potilaalle lisättiin uusi rivi siirtymälle `1` → `2`. Muuttuja `Tstart` saa näillä riveillä arvokseen ajan, jolla potilas sairastui epilepsiaan. Potilas 3 sairastui epilepsiaan ajanhetkellä `Tstop` = 238 (`trans` = `0->1` ja `status` = 1) ja sensuroitui ajanhetkellä `Tstop` = 1988 (`trans` = `1->2` ja `status` = 0). Potilas 4 kuoli ajanhetkellä `Tstop` = 3835 ja oli epilepsiaan sairastuneena `time` = 3730 päivää (`trans` = `1->2` ja `status` = 1).

## Liite D Schoenfeld-residuaalit

Taulukossa T1 esitetään mallin 2 (ks. luku 4.2) muuttujien Schoenfeld-residuaalit. Residuaalien laskemiseen käytettiin `cox.zph()` funktiota. Tuloksissa epilepsiaan sairastuminen saa  $p$ -arvon 0,31, eli siirtymien `0` → `2` ja `1` → `2` välistä suhteellisuusole- tusta ei hylätä. Sen sijaan tieonnettomuuden vaikutus epilepsiaan sairastumiseen ei ole ajasta riippumaton verrattuna vammautumismekanismiin, joista suurin osa on kaatumisia maan tasolla ( $p < 0.01$ ). Kuvassa K1 esitetään näiden kahden muuttujan Schoenfeld-residuaalit ajan funktiona. Residuaalien arvojen tulisi asettua tasaisesti nollan ympärille, jotta hasardisuhteen voitaisiin olettaa olevan ajasta riippumaton.

		$\chi^2$	$p$
<b>Siirtymä 0 → 1</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	0,23	0,63
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	1,02	0,31
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	9,43	<0,01
	putoaminen	0,33	0,56
	väkivalta	1,04	0,31
Operaatio	Ei		
	Kyllä	1,52	0,22
<b>Siirtymä 0 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	1,32	0,25
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	0,31	0,58
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,05	0,82
	putoaminen	<0,01	0,95
	väkivalta	0,14	0,71
Operaatio	Ei		
	Kyllä	0,42	0,52
<b>Siirtymä 1 → 2</b>			
Sukupuoli	Nainen		
	Mies	0,21	0,65
Ikäryhmä	<50-vuotias		
	≥50-vuotias	0,33	0,56
Vammautumismekanismi	muu		
	tieonnettomuus	0,61	0,43
	putoaminen	1,57	0,21
	väkivalta	0,03	0,87
Operaatio	Ei		
	Kyllä	1,23	0,27
Epilepsia		1,03	0,31

**Taulukko T1.** Mallin 2 muuttujien Schoenfeld-residuaalit. Tilastollisesti merkitsevä  $p$ -arvo viittaa hasardien suhteellisuusoletuksen rikkoutumiseen. Tulosten perusteella epilepsiaan sairastumisen vaikutus ei riipu ajasta. Sen sijaan tieonnettomuudesta aiheutuneiden aivovammojen vaikutuksella on tulosten mukaan ajasta riippuva vaikutus.



**Kuva K1.** Schoenfeld-residuaalit kahdelle mallin muuttujalle. Suhteellisten hasardien oletuksen mukaan residuaalien arvojen ei tulisi seurata minkäänlaista trendiä ja niiden pitäisi asettua tasaisesti nollan ympärille. Kuvien perusteella perusteella epilepsiaan sairastumisen vaikutus ei riipu ajasta (alempi kuva), kun taas tieonnettomuus-vammautumismekanismin epilepsiaan sairastumisen vaikutukselle piirretyllä käyrällä on nouseva trendi.