

# Un'analisi statistica sul numero annuale di decessi per overdose in Ticino (1992-2005)

Flaminio Cadlini e Roberto Stoppa  
[www.tiresia.ch](http://www.tiresia.ch) \*

Gennaio 2006

## Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>L'analisi statistica effettuata</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>La determinazione dei punti di svolta</b>	<b>3</b>
3.1	I risultati riguardanti il metodo dei punti di svolta . . . . .	4
<b>4</b>	<b>La tecnica di ricampionamento bootstrap</b>	<b>6</b>
4.1	Bootstrap non parametrico . . . . .	6
4.2	Bootstrap parametrico . . . . .	7
4.3	I test . . . . .	7
4.3.1	Il test bootstrap . . . . .	8
4.3.2	Il test di permutazione . . . . .	9
4.3.3	Il test Monte Carlo . . . . .	9
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>10</b>

---

\*L'analisi può essere scaricata dal sito [www.tiresia.ch/](http://www.tiresia.ch/)

## 1 Introduzione

Dalla pubblicazione dei dati riguardanti il numero di decessi per overdose in Ticino per gli anni 1992-2005 risulta che vi sia una certa oscillazione soprattutto negli ultimi anni. In effetti, se nel 2003 vi erano stati 2 decessi per overdose, l'anno seguente se ne sono verificati 10 per toccare un numero di 17 decessi nel 2005.

Il grafico (Figura 1) evidenzia come vi siano sostanzialmente tre periodi differenti. Una prima fase che va dal 1992 al 1995, in cui si osserva un numero elevato di casi (in media 23 decessi annui), una fase successiva fino al 2002, in cui i decessi si sono ridotti della metà (in media 11 annui) e una terza fase con le oscillazioni che abbiamo citato prima.

In base a questa evidenza empirica, abbiamo costruito un'analisi per capire se tali cambiamenti (aumenti o diminuzioni) sono statisticamente significativi oppure no.

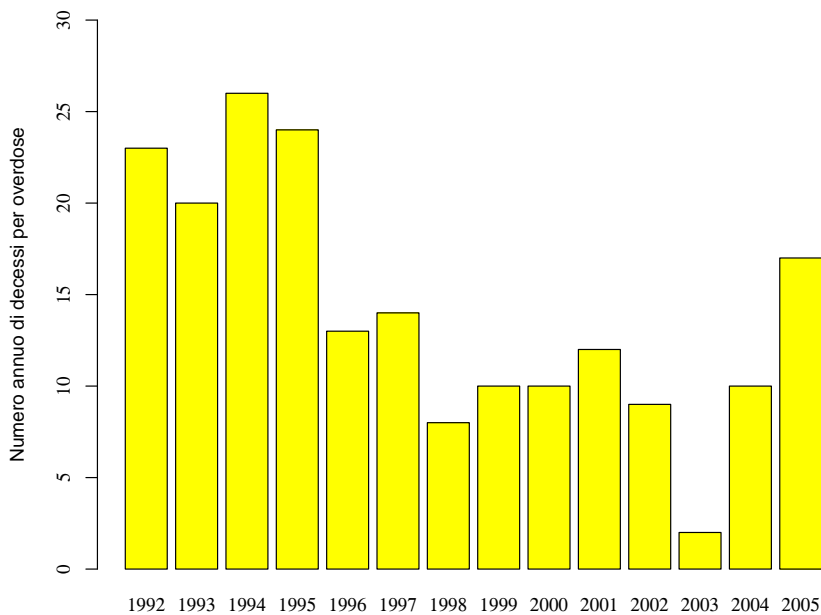


Figura 1: Evoluzione dei decessi per overdose, in Ticino, 1992-2005

## 2 L'analisi statistica effettuata

Per analizzare questa ipotesi (quella dei cambiamenti per intenderci) abbiamo dapprima applicato dei modelli per la determinazione dei punti di svolta per

variabili aleatorie che seguono una distribuzione di Poisson<sup>1</sup>. Successivamente abbiamo costruito un test della differenza tra due medie, per i periodi statisticamente significativi e osservati con la metodologia precedentemente citata. Gli intervalli di confidenza del nostro parametro di riferimento sono stati calcolati con la tecnica di ricampionamento *bootstrap* la quale permette di ottenere una maggiore precisione sulla variabilità del parametro visto che la serie di dati è relativamente corta.

### 3 La determinazione dei punti di svolta

La prima analisi presentata riguarda la ricerca dei punti di svolta, detti anche di cambiamento di regime, e prende lo spunto dall'articolo di Henderson e Matthews (1993, [5])<sup>2</sup>. I punti di svolta segnano un cambiamento nel trend o nel livello della serie e contribuiscono dunque ad indicare un cambiamento importante nel fenomeno in esame.

Due sono i problemi essenziali da risolvere:

1. verificare dapprima se vi sono punti di svolta e trovare quanti sono;
2. localizzare in quale anno la o le svolte sono avvenute.

A tale scopo è necessario formulare un modello basato su una distribuzione statistica e procedere alla stima di questi punti di svolta.

Definiamo dunque con  $x_t$  il numero di casi riscontrati nell'anno  $t$  ( $t = 1, \dots, T$ , dove  $t = 1$  rappresenta l'anno 1992) e  $M_i$  un modello dei punti di svolta per  $x_t$ , i quali seguono una distribuzione statistica di Poisson. L'indice del modello  $M_i$  sta ad indicare il numero di punti di svolta nella serie.

Il modello  $M_0$  non prevede dunque alcun punto di svolta e presenta un valore medio unico  $\theta$ .

Con il modello  $M_1$ , che presenta un solo punto di svolta, abbiamo:

$$x_t \sim \begin{cases} P(\theta_1) & t = 1, \dots, \tau, \\ P(\theta_2) & t = \tau + 1, \dots, T, \end{cases}$$

dove  $P(\theta)$  denota una distribuzione di Poisson con media  $\theta_i$ ,  $\tau$  è il punto di svolta compreso tra  $1 \leq \tau < T$  e  $\theta_1 \neq \theta_2$ .

Per l'analisi effettuata abbiamo dapprima implementato delle routines che passassero in rassegna i modelli  $M_0, M_1, M_2, M_3$  e  $M_4$  per ogni anno considerato (ossia per dei valori di  $\tau$  pari agli anni 1992-2005) nell'intento di verificare se vi sono sino a 4 punti di svolta. Successivamente abbiamo provveduto ad eseguire un test con lo scopo di estrapolare il modello statisticamente migliore.

---

<sup>1</sup>Tale metodologia era stata applicata da Henderson e Matthews (1993) per l'analisi dell'evoluzione dei casi della malattia *HUS* (*Haemolytic Uraemic Syndrome*) negli ospedali di Birmingham e Newcastle.

<sup>2</sup>Benchè una critica fatta a questi modelli, sia la loro relativa poca stabilità in presenza di pochi dati, essi sono utili nella comprensione del fenomeno analizzato (v. articolo scientifico precedentemente citato).

Ogni modello  $M_i$  ha una formulazione matematica diversa e, ad esempio, il massimo della log-verosomiglianza per  $M_1$  si presenta come segue:

$$l_1(\tau) = s_\tau \log (s_\tau/\tau) + (s_T - s_\tau) \log \{(s_T - s_\tau)/(T - \tau)\} - s_T - \sum \log x_i!, \quad (1)$$

### 3.1 I risultati riguardanti il metodo dei punti di svolta

La Tabella 1 presenta i risultati ottenuti<sup>3</sup>. La prima colonna indica il modello  $M_i$  testato, le successive quattro colonne mostrano invece gli anni in cui vi è stato un punto di svolta ( $\tau_i$ ), le seguenti 5 colonne indicano i relativi valori medi del parametro di riferimento ( $\theta_i$ ) mentre nell'ultima colonna è riportato il valore del massimo della log-verosomiglianza. Il problema più complesso, sul quale

Tabella 1: Modelli testati, punti di svolta, parametri  $\theta$  stimati e valore del massimo di log-verosomiglianza

Mod.	$\tau_1$	$\tau_2$	$\tau_3$	$\tau_4$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$	$\theta_5$	$L$
$M_0$	-	-	-	-	14.14	-	-	-	-	-54.09
$M_1$	1995	-	-	-	23.25	10.50	-	-	-	-39.14
$M_2$	1995	2004	-	-	23.25	9.77	17	-	-	-37.22
$M_3$	1995	2002	2003	-	23.25	10.86	2	13.50	-	-33.13
$M_4$	1995	2002	2003	2004	23.25	10.86	2	10	17	-32.20

si sono chinati parecchi matematici e statistici (v. Henderson, 1990) riguarda il test<sup>4</sup> che attua un criterio di scelta statistico tra i modelli  $M_i$ . Il test più semplice, ad applicazione della teoria standard (*likelihood-ratio*), denominato di approssimazione della  $\chi^2$ , testa il modello  $M_{i+1}$  contro  $M_i$  confrontando il doppio della differenza tra i relativi valori del massimo di log-verosomiglianza con la distribuzione  $\chi_f^2$ . Il parametro  $f$  = numero di parametri in  $M_{i+1}$  - numero di parametri in  $M_i$ , che è 2 per ogni  $i$ .

L'ipotesi  $H_0$  che deve essere accettata o rifiutata è :  $M_i$  migliore di  $M_{i+1}$ .

In questo test, i cui risultati sono presentati nella tabella 2, viene messo a confronto ogni modello  $i$  con il modello adiacente  $i + 1$ .

In sintesi, si vede come nel primo confronto ( $M_0$  vs.  $M_1$ ) il p-valore sia inferiore a 0,001, così che  $H_0$  è rigettata in favore dell'ipotesi alternativa e dunque il modello con un punto di svolta sembra essere migliore del precedente.

<sup>3</sup>I valori medi dei parametri di interesse  $\theta_i$  e gli intervalli di confidenza calcolati con il *bootstrap*, sono espressi con 2 cifre dopo la virgola. Si tratta evidentemente di un risultato matematico che va poi adattato alla realtà analizzata, in quanto stiamo trattando dati discreti e più precisamente ci riferiamo a individui.

<sup>4</sup>La problematica riguarda qui i test multipli che spesso riscontriamo nella letteratura. In effetti, se il test classico risponde alla necessità di confrontare  $M_0$  con  $M_1$ , particolare attenzione va richiesta nell'utilizzarlo per confrontare modelli di ordine superiore. Henderson & Matthews, oltre al test descritto, presenta due ulteriori test che sembrano essere migliori ma, nel loro caso, portano però allo stesso risultato.

Tabella 2: Livelli di significatività per i test tra modelli concorrenti; (a) test di approssimazione alla  $\chi^2$

Test	<i>p-valore</i> (a)
$M_0$ vs. $M_1$	< 0.001
$M_1$ vs. $M_2$	0.1466
$M_2$ vs. $M_3$	0.0167
$M_3$ vs. $M_4$	0.3999

Anche il confronto successivo ( $M_1$  vs.  $M_2$ ) mostra come  $M_1$  sia migliore di  $M_2$ , con un  $p$ -valore = 0.14. Dai due confronti successivi, ossia ( $M_2$  vs.  $M_3$ ) e ( $M_3$  vs.  $M_4$ ), si nota come statisticamente  $M_3$  sia il modello da preferire in quanto l'ipotesi nulla è rifiutata nel primo confronto ( $p$ -valore = 0.0167), mentre è accettata nell'ultimo test ( $p$ -valore = 0.3999).

A questo punto sembrerebbe chiaro come  $M_3$  sia il modello migliore. Ciò dipende però unicamente dal ridotto numero di decessi nel 2003 (2 decessi) poichè attorno a questo anno si posizionano due punti di svolta. Un'analisi dei residui su  $M_1$  con un metodo di stima lineare generalizzato (*glm* con errori distribuiti secondo una distribuzione di Poisson) mostra come il valore del 2003 sia un dato anomalo (outlier), ossia un dato dovuto probabilmente a fattori eccezionali e che, statisticamente, sia difficilmente ripetibile, a meno che i fattori determinanti del fenomeno in analisi non subiscano modifiche importanti, come successe con la politica della droga a metà del decennio 1990-2000.

Questo risultato statistico,  $M_3$  quale miglior modello, non può dunque essere accettato così alla cieca ma, alla luce dell'anomalia nel dato 2003, quale modello per la lettura dei dati va ripreso  $M_1$  il quale considera un unico punto di svolta nell'anno 1995.

Va inoltre sottolineato che l'analisi dei residui mostra come anche il dato 2005 sia statisticamente un dato anomalo. Ciò è importante in quanto permette di dare una spiegazione statistica a questo dato. Secondo il modello utilizzato, questo risultato negativo dal punto di vista dei decessi, dovrebbe trattarsi di un risultato eccezionale. Chi è tenuto istituzionalmente a monitorare ed intervenire in questo particolare settore, non dovrebbe però accontentarsi di questo risultato. La statistica in questo caso non può che fare da supporto per evidenziare i problemi, dopodichè l'analisi deve essere trattata dai tecnici del settore.

L'analisi statistica non si ferma però a questo livello ma può dare un ulteriore contributo approfondendo l'analisi con delle metodologie che si dimostrano attendibili anche in casi particolari dove i dati sono relativamente pochi. Per questo motivo, nel prossimo capitolo presentiamo un'analisi degli intervalli di confidenza per il parametro di interesse per il modello  $M_1$  calcolati con il metodo di ricampionamento bootstrap.

## 4 La tecnica di ricampionamento bootstrap

Dopo aver analizzato quando sono subentrati dei cambiamenti nel numero di decessi per overdose in Ticino, in questa seconda parte cerchiamo di valutare quanto importanti sono stati tali cambiamenti. Per valutare questa assunzione abbiamo suddiviso la serie delle osservazioni in 2 sottocampioni in base al miglior modello dei punti di svolta che abbiamo trovato nel punto precedente. Il parametro che ci interessa è la media del numero di decessi per overdose per ognuno dei 2 periodi (23,25 decessi per anno nel primo periodo e 10,5 decessi per anno nel secondo periodo). La stima dell'incertezza dei valori di questo parametro è calcolata con gli intervalli di confidenza al 95%. Visto che si tratta di campioni molto piccoli (con poche osservazioni) applichiamo la metodologia bootstrap la quale ci permette di ricampionare i dati originali per ottenere così dei dataset replicati. In questo modo possiamo ottenere delle valutazioni sugli intervalli di confidenza *without longwinded and error-prone analytical calculation* (see Davison (1997), *Bootstrap Methods and their Application*, page 3).

### 4.1 Bootstrap non parametrico

Il bootstrap non parametrico suppone che la variabile aleatoria di riferimento (la differenza nella media) non segue una distribuzione statistica predefinita. Per esempio per il periodo 1992-1995 supponiamo che in assenza di un modello le  $(Y_1, \dots, Y_4)$  sono indipendenti e identicamente distribuite (così come le  $Y_5, \dots, Y_{14}$ ) conformemente ad una funzione di distribuzione  $F$  sconosciuta.

Tabella 3: Bootstrap non parametrico - intervalli di confidenza per la differenza nella media - R=9'999.

Normal	Basic	Studentized
[ -15.91, -9.62 ]	[ -15.85, -9.60 ]	[ -16.77, -8.89 ]
Percentile	BCa	
[ -15.90, -9.65 ]	[ -16.10, -9.85 ]	

Per stimare la funzione di distribuzione cumulativa utilizziamo la funzione di distribuzione empirica  $\hat{F}$  la quale assegna le medesime probabilità ai valori originali  $(y_1, \dots, y_4)$  e  $(y_5, \dots, y_{14})$  così che  $Y^*$  (cioè la differenza della media dei due sottocampioni bootstrappati) è campionata indipendentemente in modo casuale dai dati. In altre parole, per il primo campione (1992-1995), ogni volta vengono selezionate 4 osservazioni (con sostituzione) e ne viene calcolata la media. Per il secondo campione (1996-2005) vengono selezionate in modo casuale 10 osservazioni (anche queste con sostituzione) e ne viene calcolata la media.

Questa procedura viene simulata R-volte ottenendo così ogni volta un valore che risulta essere la differenza delle due medie (quella del primo campione con quella del secondo campione). Questa procedura di ricampionamento viene appunto chiamata bootstrap non parametrico la quale ha lo scopo di ottenere degli intervalli di confidenza per il parametro di riferimento calcolati in modo più appropriato e preciso. Con una certezza del 95% la diminuzione dei decessi per

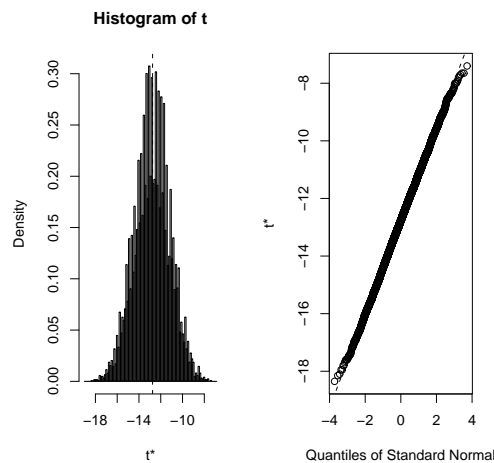


Figura 2: **Bootstrap non parametrico**, distribuzione (figura sinistra) e QQ-plot normale (figura destra) delle differenze delle medie bootstrappate,  $R=9'999$ .

overdose nel canton Ticino nel periodo 1996-2005 rispetto al periodo 1992-1995 si situa fra 9 e 15 casi di decessi in meno all'anno (vedi anche figura 2).

## 4.2 Bootstrap parametrico

A differenza dell'analisi effettuata al punto precedente, con il bootstrap parametrico facciamo l'assunzione che la variabile aleatoria di riferimento segue una distribuzione conosciuta, che nel nostro caso si riferisce ad una distribuzione per variabili aleatorie discrete di Poisson.

L'unica differenza rispetto al punto precedente è perciò l'utilizzo di un modello di distribuzione per la variabile aleatoria. La metodologia bootstrap rimane la medesima.

Con l'applicazione di un modello osserviamo come gli intervalli di confidenza si allargano. Questo (come vedremo in seguito) non significa che il modello non è appropriato ma si suppone che vi sia una certa *overdispersion* nella distribuzione dei dati. Il risultato che ne scaturisce evidenzia così che nel periodo 1996-2005 il numero di decessi è diminuito (con una certezza del 95%) fra i 7 e i 17 casi all'anno rispetto al periodo 1992-1995.

Riassumendo quanto trovato con i due test precedenti, parametrico e non-parametrico, possiamo affermare che a partire dal 1996 il numero di decessi annui per overdose in Ticino sono diminuiti in maniera abbastanza evidente.

## 4.3 I test

Per rafforzare i risultati ottenuti, vogliamo eseguire dei test per vedere se la differenza è significativa. Per fare questo test partiamo dall'ipotesi che fra i vari periodi analizzati non vi è alcuna differenza (in altre parole mettendo in discussione i risultati appena ottenuti). Questo significa che dobbiamo testare

Tabella 4: Bootstrap parametrico - intervalli di confidenza per la differenza nella media - R=9'999.

Normal	Basic	Studentized
[-17.97, -7.53]	[-17.95, -7.45]	[-17.74, -8.13]
Percentile	BCa	
[-18.05, -7.55]	[-17.90, -7.45]	

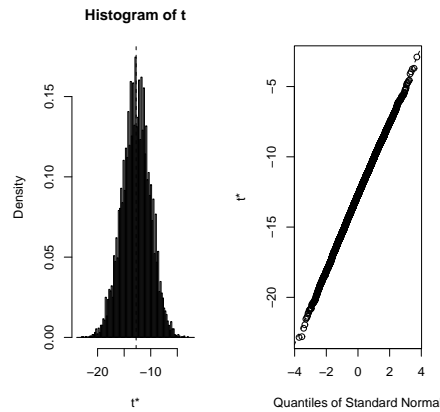


Figura 3: **Bootstrap parametrico**, distribuzione (figura sinistra) e QQ-plot normale (figura destra) delle differenze delle medie bootstrappate, R=9'999.

l'ipotesi nulla che i due parametri di riferimento (la media dei due periodi) è la stessa, vale a dire  $\theta_{1992-1995} = \theta_{1996-2005}$ .

#### 4.3.1 Il test bootstrap

Il test bootstrap fa parte della famiglia dei test non parametrici vale a dire che non vi è alcuna assunzione circa la forma di distribuzione dei dati. Nella fattispecie assumiamo che le variabili aleatorie  $Y_1, \dots, Y_n$  provengono dalla medesima popolazione con la medesima media  $\theta$ . L'ipotesi nulla che vogliamo testare è che la media dei due periodi o campioni (1992-1995 e 1996-2005) è la medesima e di conseguenza le due distribuzioni sono le medesime.

La statistica che vogliamo testare, il  $t_{obs}$  che è la differenza empirica dei due periodi è uguale a [12.75]. Il test bootstrap mette praticamente assieme i due sottocampioni e ricampiona con sostituzione le 14 osservazioni. Effettuando R-volte la procedura boot otteniamo R-volte un valore ( $t^*$ ) che è la differenza della media dei due sottocampioni. Con il ricampionamento con sostituzione possiamo perciò trovare più volte la stessa osservazione nel nuovo campione e addirittura anche più di una volta nel medesimo sottocampione. Il test bootstrap rivela quante volte viene osservato un valore maggiore di  $t_{obs}$ .



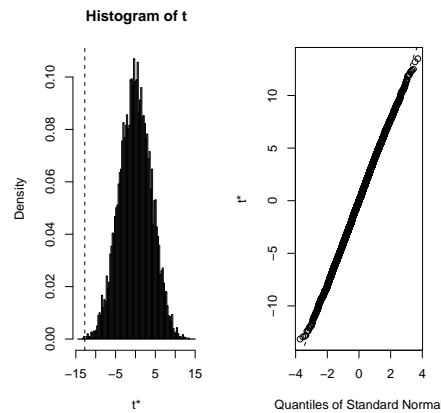


Figura 4: **Test bootstrap**, distribuzione (figura sinistra) e QQ-plot normale (figura destra) delle differenze delle medie bootstrappate,  $R=9'999$ .

La Figura 4 evidenzia che tutti i valori bootstrappati ( $t^*$ ) sono maggiori di  $t_{obs}$   $|12.75|$  evidenziando così che la media non è centrata a  $|12.75|$ . In questo caso il valore del  $p$ -value di 0.0003 ci permette di rifiutare l'ipotesi nulla. In altre parole la differenza empirica delle due medie è troppo grande per accettare l'ipotesi che il valore proviene dalla medesima popolazione con la stessa media. Questo risultato rafforza perciò quanto abbiamo dichiarato sulla diminuzione del numero di decessi per overdose nel canton Ticino a partire dal 1995.

#### 4.3.2 Il test di permutazione

Anche il test di permutazione è un test non parametrico vale a dire senza che vi sia alcuna assunzione circa la forma di distribuzione dei dati. Come nel test bootstrap, anche in questo caso i dati vengono ricampionati. A differenza del test bootstrap, il ricampionamento viene fatto inserendo in ognuna delle  $R$ -procedure boot una sola volta tutte e 14 le osservazioni in ordine casuale (vale a dire senza sostituzione). L'ipotesi nulla di questo test è la medesima del test precedente. Il risultato ottenuto con questo test ( $p$ -value è 0.0001) risulta essere simile a quello del test bootstrap (v. Figura 5). Questo test sembra essere però più interessante del precedente perchè i dati vengono presi soltanto una sola volta.

A conclusione di questi due test possiamo perciò affermare che la differenza nel numero di decessi nei due periodi è statisticamente significativa e i due sottocampioni non provengono da una medesima popolazione con un medesimo parametro.

#### 4.3.3 Il test Monte Carlo

Con i due test precedenti abbiamo visto che i dati provengono da due popolazioni differenti con medie (parametri) diversi. Questo risultato lo abbiamo trovato applicando dei test non parametrici circa la forma di distribuzione dei dati. Per

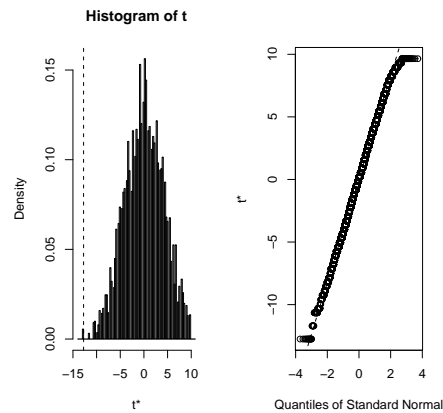


Figura 5: **Test di permutazione**, distribuzione (figura sinistra) e QQ-plot normale (figura destra) delle differenze delle medie bootstrappate,  $R=9'999$ .

rafforzare ulteriormente questi risultati cerchiamo di testare se i dati provengono da un'unica forma di distribuzione parametrica utilizzando il test Monte Carlo definito anche test esatto. Più precisamente vogliamo verificare l'ipotesi nulla che i dati seguono un'unica distribuzione di Poisson con media sconosciuta. Per questo test, anzichè utilizzare la differenza nella media quale parametro condizionato, usiamo la statistica sufficiente che per una Poisson è la somma delle osservazioni  $S = \sum Y_i$ . La statistica utilizzata è l'indice di dispersione dei dati  $T = \sum (Y_i - \bar{Y})^2 / \bar{Y}$ . Il risultato che troviamo, *p-value* inferiore a 0.05, indica che i dati non sono consistenti con un'unica distribuzione di Poisson con media sconosciuta ma evidenziano un parametro di riferimento diverso il quale conferma che i dati sono distribuiti con due forme differenti di Poisson.

## 5 Conclusioni

In questo articolo abbiamo proposto un'analisi statistica che completa in modo assai più robusto ed informativo la classica statistica descrittiva. In particolare la nostra attenzione si è focalizzata sui dati riguardanti i decessi per overdose in Ticino per gli anni 1992-2005. Le ragioni di quest'analisi prendono spunto dalle importanti variazioni nel numero di casi riscontrati (da 2 a 26 decessi annui) e dal risultato riguardante il 2005 (17 decessi).

Una prima analisi basata sui punti di svolta ha sottolineato come l'andamento si divide in due periodi: 1992-1995 e 1996-2005. In base a questa informazione abbiamo perciò ottenuto degli intervalli di confidenza per il parametro di interesse (la differenza fra la media dei due periodi), i quali indicano (con un grado di significatività del 95%) che la diminuzione nel numero di decessi annui per overdose a partire dal 1996 si situa fra i 9 e i 15 casi.

Il modello statisticamente migliore presenta un unico punto di svolta e, per quanto riguarda l'incremento registrato nel 2005, non sembra statisticamente verificato il fatto che possa essere l'inizio di un nuovo trend crescente. Entrambi

gli anni 2003 (2 decessi) e 2005 (17 decessi) sono statisticamente definiti come valori anomali, ossia lontani dalla media. Per il dato 2003 se ne è già avuta conferma nel 2004, anno in cui i decessi per overdose sono ritornati ad essere 10.

Va sottolineato che in questo articolo non abbiamo voluto aggiungere informazioni previsionali ma soltanto estrapolare quelle informazioni che possono servire a valutare e scoprire eventuali andamenti particolari. La conoscenza di tali cambiamenti può essere di particolare aiuto per i responsabili e gli addetti istituzionali per cercare di raggiungere una maggior efficacia nella lotta a questo fenomeno.

Ribadiamo che in questo articolo abbiamo passato in rassegna soltanto i dati relativi ai decessi e non ci siamo focalizzati sulle cause che permettono di capire tali fenomeni. Non va inoltre dimenticato che l'analisi statistica non rappresenta un risultato assoluto ma, come detto, è una metodologia complementare e utile per l'interpretazione dei dati.

Parecchie sono le analisi che si potrebbero sviluppare ulteriormente. Per esempio un'estensione a livello nazionale di questo tipo di metodologia permetterebbe di ottenere dei paragoni fra i diversi cantoni, riuscendo così ad osservare se andamenti diversi sono dovuti a fattori prettamente legati ad ogni singolo cantone. Benchè il nostro articolo abbia utilizzato un numero limitato di dati, non bisogna dimenticare che ogni decesso rappresenta un dramma personale lasciando un segno indelebile per le persone e le famiglie vicine alla persona deceduta.

## Riferimenti bibliografici

- [1] Davison, A.C. and Hinkley, D.V. (1997), *Bootstrap Methods and their Application*, University Press, Cambridge.
- [2] Davison, A.C. (2003), *Statistical Models*, University Press, Cambridge.
- [3] Efron, B. and Tibshirani, R.J. (1993), *An Introduction to the Bootstrap*, New York: Chapman & Hall.
- [4] Henderson, R. (1990), 'A Problem with the Likelihood Ratio Test for a Change-Point Hazard Rate Model', *Biometrika*, Vol. 77, No. 4, 835-843.
- [5] Henderson, R. and Matthews, J.N.S. (1993), 'An Investigation of Change-points in the Annual Number of Cases of Haemolytic Uraemic Syndrome', *Applied Statistics*, Vol. 42, No. 3, 461-471.